



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)

Vom 7. April 2022

Inhalt

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten.....	14
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	21
5.1	Änderungsbeschluss.....	36
6.	Anhang	37
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B	Bewertungsverfahren	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung.....	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
2.2	Nutzenbewertung	47
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	48

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	54
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	56
5.1	Stellungnahme der Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH.....	56
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).....	112
5.3	Stellungnahme des Ärzteverbands deutscher Allergologen e.V. (AeDA)	125
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	141
5.5	Stellungnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Beyer).....	146
5.6	Stellungnahme der PD Dr. med. Blümchen	162
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....	178
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	188
5.9	Stellungnahme der Stellergenes GmbH	192
5.10	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	199
5.11	Stellungnahme der ALK-Abelló Arzneimittel GmbH	204
5.12	Stellungnahme der Elbekliniken (Dr. Kleinheinz).....	217
5.13	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedi- zin (GPA)	224
D	Anlagen.....	236
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	236
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	257

A Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) ist der 15. Oktober 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Oktober 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia) gemäß Fachinformation

Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.04.2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse):

beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet gibt es keine zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der Erdnussallergie liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Behandlung von Nahrungsmittelallergien liegen einige wenige methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten und Leitlinien vor. Diese Literatur bezieht sich jedoch nicht speziell auf die Behandlung einer Erdnussallergie, sondern vor allem auf das (Notfall-) Management anaphylaktischer Reaktionen sowie die langfristige Behandlung einer IgE-vermittelten Lebensmittelallergie. Die Empfehlungen konzentrieren sich zum einen auf die Einhaltung einer allergeneliminierenden Diät sowie zum anderen auf die Bereitstellung und den Notfalleinsatz von Adrenalinautoinjektoren. Für das Anwendungsgebiet der Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie können derzeit ungeachtet einer Einschränkung bezüglich des Patientenalters aus der aggregierten Evidenz keine speziellen Empfehlungen abgeleitet werden.

Mangels spezifischer Empfehlungen zur Behandlung der Erdnussallergie sowie vor dem Hintergrund, dass keine Arzneimittel oder Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zugelassen sind, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie ein „beobachtendes Abwarten“ definiert. Bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im Rahmen einer Studie in allen Studienarmen eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition und klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in allen Studienarmen möglich ist. Diese Notfallmedikation erfolgt nach Bedarf und stellt keine Standardtherapie zur Behandlung der Erdnussallergie im Rahmen einer Immuntherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, ist der Zusatznutzen von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden RCTs PALISADE (ARC003) und ARTEMIS (ARC010). Bei den Studien ARC003 und ARC010 handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (kurz: Erdnussprotein) gegenüber Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 4-55 Jahren (ARC003) bzw. im Alter von 4-17 Jahren (ARC010).

Neben einer definierten Serumkonzentration an IgE-Antikörpern gegen Erdnuss innerhalb der letzten 12 Monate und / oder einem definierten mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle wurde die Diagnose der Erdnussallergie im Rahmen einer Double-blind placebo-controlled Food Challenge (DBPCFC) bei Screening bestätigt. Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy (PRACTALL)-Leitlinien.

I. In der Studie ARC003 wurden 555 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 416) oder mit Placebo (N = 139) zugeteilt. Die davon relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren umfasst 374 Kinder im Erdnussprotein-Arm und 125 Kinder im Placeboarm. In der Studie ARC010 wurden 175 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 132) oder mit Placebo (N = 43) zugeteilt. Die mediane Behandlungsdauer insgesamt betrug in der Studie ARC003 331 bzw. 328 Tage und in der Studie ARC010 259 bzw. 257 Tage im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Das Dosierungsschema von Erdnussprotein unterteilt sich in eine initiale Dosisescalation von einem Tag, eine Dosissteigerungsphase (zwischen 20 und maximal 40 Wochen), bei der die Medikation täglich in 2-wöchigen Intervallen beginnend mit 3 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert wird, und eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Dosis von 300 mg (24 bis 28 Wochen in ARC003 und 12 bis 16 Wochen in ARC010). Die Dosierung von Erdnussprotein erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Während der

gesamten Studiendauer mussten die Patientinnen und Patienten eine erdnussvermeidende Diät einhalten.

Allergische Reaktionen wurden im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft. Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente Antihistaminika und/oder Adrenalin, und, wenn indiziert, auch zusammen mit intravenösen Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff und/oder Steroiden erfolgen.

Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und eine DBPCFC (Exit-DBPCFC) durchgeführt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (in Studie ARC003 nur in Nordamerika von 600 mg Erdnussprotein) mit nicht mehr als milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC. Darüber hinaus wurden im Studienverlauf weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Dossier über die beiden Phase-III-RCTs ARC003 und ARC010 hinaus zwei weitere Studien (ARC004 und ARC007) vorgelegt. Diese Studien werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Studie ARC004 ermöglicht als offene Verlängerungsstudie zur Studie ARC003 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie ARC007 hingegen ist zwar eine doppelblinde, in Nordamerika durchgeführte und placebokontrollierte RCT, in die Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit IgE-vermittelter Erdnussallergie eingeschlossen wurden, jedoch befanden sich die eingeschlossenen Patienten nach Abschluss der Aufdosierung nur zwei Wochen in der Erhaltungsphase. Darüber hinaus sind die mediane und mittlere Behandlungsdauer in Studie ARC007 mit weniger als 6 Monaten zu kurz, um Aussagen über Effekte einer Immuntherapie mit Erdnussprotein im Rahmen der Nutzenbewertung zu erlauben.

Insgesamt werden somit für die Nutzenbewertung Auswertungen der beiden Studien ARC003 und ARC010 herangezogen. Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Unterschiede sind jedoch nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metaanalytisch zusammengefasst werden können.

Ungeachtet dessen ergibt sich aufgrund des hohen Anteils der Studienabbrecher und den daraus resultierenden fehlenden Werten bei den im Rahmen der Exit-DBPCFC erhobenen Endpunkte, sowie den möglicherweise unvollständigen Beobachtungen der UE-Endpunkte bei einem Teil der Studienteilnehmenden ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse. So brachen 21,5 % vs. 8,1 % (ARC003) bzw. 19,7 % vs. 7,0 % (ARC010) der Studienteilnehmer die Studie vorzeitig ab, und die jeweiligen Endpunkte wurden nicht bis zum Studienende weiterbeobachtet. In der Metaanalyse wurde aus diesem Grund für die UE-Endpunkte eine methodische Anpassung der Varianz vorgenommen, so dass insgesamt für diese Endpunkte dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Bei den Endpunkten, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden, besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotential. Besonders bei Effekten zugunsten der Intervention ist die mögliche Verzerrung in Richtung eines Vorteils für die Intervention zu beachten.

Darüber hinaus liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzzeiteffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien ARC003 und ARC010 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studiervisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.

Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)

Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg

Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.

Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.

Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.

Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Ogleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.

Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC

Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.

Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Lebensqualität

Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARC003 und ARC010 Auswertungen zu den Instrumenten *Food Allergy Independent Measure (FAIM)* und *Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)* vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.

Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den

Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.

Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptombfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.

Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.

In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur

Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.

Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Palforzia mit dem Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse). Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. Die Anwendung kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden. Die Anwendung hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das beobachtende Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Erdnussprotein liegen die Ergebnisse der beiden RCTs ARC003 und ARC010 vor, in der jeweils eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten untersucht wird.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten. Zusammenfassend zeigen sich bei der Morbidität unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in der Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung statistisch signifikante Vorteile, die jedoch in den Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich insbesondere für die Endpunkte Abbruch wegen UE und systemische allergische Reaktionen jeweils statistisch signifikante Nachteile für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten ableiten, während bei der Gesamtrate der SUE oder schwerwiegenden UE keine Vor- oder Nachteile gesehen werden. Insgesamt wird bei den Nebenwirkungen ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt. Aufgrund des gewählten Studiendesigns, der beschriebenen methodischen Limitationen sowie den daraus resultierenden Verzerrungen verbleiben insgesamt Unsicherheiten.

In der Gesamtschau ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen von Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet und kann zudem in der Obergrenze unterschätzt sein.

Unsicherheiten ergeben sich u.a. aufgrund der unsicheren Spanne des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für eine Therapie mit Erdnussprotein. Auch wird für die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Angaben zur Prävalenz von einer in der Versorgungsrealität vermutlich breiteren Spanne ausgegangen. Darüber hinaus wird auch aufgrund der Tatsache, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt, die zukünftig zunehmend auch Patientinnen und Patienten bis ins Erwachsenenalter umfassen wird, von einer Unterschätzung der Obergrenze ausgegangen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Palforzia (Wirkstoff: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Erdnussprotein bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis.

Die Behandlung mit Erdnussprotein ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren und für Jugendliche bestimmt, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen. Für Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen, liegen nur sehr begrenzt Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase für Erdnussprotein als das hier zu bewertende Arzneimittel umfasst einen Zeitraum von insgesamt 22 Wochen. Aufgrund dieses vergleichsweise langen Zeitraums und der Tatsache, dass sich die Kosten der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase nicht allein aus einer abweichenden Dosisierung des Arzneimittels ergeben, sondern darüber hinaus aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, wird hier neben der üblicherweise ausschließlich berücksichtigten Erhaltungsphase für die Abbildung des Verbrauchs zusätzlich die initiale Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase berücksichtigt. In der Regel erfolgt nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)					
Initiale Aufdosierung	1 x 0,5 mg 1 x 1 mg 1 x 1,5 mg 1 x 3 mg 1 x 6 mg	1 x 0,5 mg 1 x 1 mg 1 x 1,5 mg 1 x 3 mg 1 x 6 mg	2 x 0,5 mg + 11 x 1 mg	1	2 x 0,5 mg + 11 x 1 mg
Dosissteigerung – Stufe 1	3 mg	3 mg	3 x 1 mg	14	42 x 1 mg
Stufe 2	6 mg	6 mg	6 x 1 mg	14	84 x 1 mg
Stufe 3	12 mg	12 mg	2 x 1 mg + 1 x 10 mg	14	28 x 1 mg + 14 x 10 mg
Stufe 4	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	14	14 x 20 mg
Stufe 5	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	14	28 x 20 mg
Stufe 6	80 mg	80 mg	4 x 20 mg	14	56 x 20 mg
Stufe 7	120 mg	120 mg	1 x 20 mg + 1 x 100 mg	14	14 x 20 mg + 14 x 100 mg
Stufe 8	160 mg	160 mg	3 x 20 mg + 1 x 100 mg	14	42 x 1 mg + 14 x 100 mg
Stufe 9	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	14	28 x 100 mg
Stufe 10	240 mg	240 mg	2 x 20 mg + 2 x 100 mg	14	28 x 20 mg + 28 x 100 mg
Stufe 11	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	14	14 x 300 mg
Erhaltungsphase	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	210 -365	210 x 300 mg - 365 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)					
Erdnussprotein - Aufdosierung initial 0,5 mg / 1 mg	13 PUL	26,87 €	1,77 €	0,94 €	24,16 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 1 1 mg	48 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 2 1 mg	96 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein – Dosissteigerung - Stufe 3 1 mg / 10 mg	48 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 4 20 mg	16 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 5 20 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 6 20 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 7 20 mg / 100 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 8 20 mg / 100 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 9 100 mg	32 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 10 20 mg / 100 mg	64 PUL	240,80 €	1,77 €	13,16 €	225,87 €
Erdnussprotein - Dosissteigerung - Stufe 11 100 mg und Erhaltungstherapie 300 mg	15 PUL	240,81 €	1,77 €	13,16 €	225,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: PUL = Pulver					

Stand Lauer-Tabax: 15. März 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss laut Fachinformation während der Behandlung mit Palforzia Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion verordnet werden.

Ungeachtet dessen sind Erdnussallergiker aufgrund des Anaphylaxierisikos grundsätzlich dazu angehalten, Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion bei sich zu führen². In der Konsequenz können die aufgrund patientenindividuell unterschiedlich häufiger Gabe patientenindividuellen Kosten für Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, wie auch unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind derzeit nicht bezifferbar und fallen darüber hinaus im Rahmen der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase bei einer Behandlung mit Erdnussprotein in einer patientenindividuell unterschiedlichen Häufigkeit an.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung		Anzahl pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	Epinephrin 1 Fertigpen	66,64 €	patientenindividuell unterschiedlich

² Deutsche Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Update 2021:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-025I_S2k_Akuttherapie-Management-Anaphylaxie_2021-10.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung		Anzahl pro Jahr
hypogaea L., semen (Erdnüsse)	Ärztliche Überwachung im Rahmen der Aufdosierungs- und Dosissteigerungsphase	Nicht bezifferbar ³		patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Adrenalininjektionsprodukt zur Selbstinjektion	Epinephrin 1 Fertippen	66,64 €	patienten-individuell unterschiedlich

Stand Lauer-Tab: 15. März 2022

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Am 14. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Oktober 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

³ Die anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht bezifferbar.

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 22. Februar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. März 2022 15. März 2022 22. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BANz AT 22.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) wie folgt ergänzt:

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)

Beschluss vom: 7. April 2022

In Kraft getreten am: 7. April 2022

BAnz AT 12.05.2022 B6

BAnz AT 20.07.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) gegenüber beobachtendem Abwarten:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-135) und dem Addendum (A22-29), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Symptombefreiheit und bei der Reduktion der Symptomschwere während der Provokationstestung.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Abbrüchen wegen UE, bei den systemischen allergischen Reaktionen sowie im Detail bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PALISADE (ARC003; 4 bis ≤ 55 Jahre): Erdnussprotein vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

relevante Teilpopulation: Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis ≤17 Jahren

Studie ARTEMIS (ARC010; nur Kinder ab 4 Jahren und Jugendliche ≤ 17 Jahre): Erdnussprotein vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

sowie eine Metaanalyse beider Studien

Mortalität

Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben^b					
ARC003	372	0 (0)	124	0 (0)	–
ARC010	132	0 (0)	43	0 (0)	–

Morbidität

Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	32 (8,6) ^d	124	13 (10,5) ^e	0,82 [0,45; 1,51]; 0,528
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	11 (3,5) ^g	118 ^f	6 (5,1) ^g	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	3 (2,3) ^d	43	2 (4,7) ^e	0,49 [0,08; 2,83] ^h ; 0,481 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	1 (0,9)	41 ^f	0 (0)	–
Gesamt ^j					0,78 [0,44; 1,38]; 0,388

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)					
ARC003	372 ^k	140 (37,6)	124 ^k	3 (2,4)	15,56 [5,05; 47,94]; < 0,001 AD: 35,2 %
ARC010	132 ^k	47 (35,6 ^g) ^l	43 ^k	0 (0)	31,43 [1,98; 499,27] ^h ; < 0,001 ^{i, l} AD: 35,6 %
Gesamt ^j					17,83 [6,28; 50,58]; < 0,001
Maximale Symptomschwere in allen Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC					
ARC003					
mild	372	119 (32,0)	124	35 (28,2)	–
moderat	372	94 (25,3)	124	73 (58,9)	–
schwer	372	19 (5,1)	124	13 (10,5)	0,49 [0,25; 0,96]; 0,045 AD: 5,4 %
ARC010					
mild	132	55 (41,7)	43	16 (37,2)	–
moderat	132	24 (18,2)	43	20 (46,5)	–
schwer	132	6 (4,6)	43	7 (16,3)	0,28 [0,10; 0,79]; 0,018 AD: 12,3 %
Gesamt ^j					0,41 [0,24; 0,73]; 0,002

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Food Allergy Independent Measure (FAIM); Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)					
ARC003	Keine verwertbaren Daten ^m				
ARC010	Keine verwertbaren Daten ^m				

Nebenwirkungen

Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
UEs (ergänzend)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	367 (98,7)	124	118 (95,2)	–
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	270 (87,1)	118 ^f	94 (79,7)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	130 (98,5)	43	42 (97,7)	–
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	95 (88,0)	41 ^f	32 (78,0)	–

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	8 (2,2)	124	1 (0,8)	2,67 [0,34; 21,11]; 0,462
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	4 (1,3)	118 ^f	1 (0,8)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	130 (98,5)	43	42 (97,7)	0,16 [0,02; 1,18]; 0,150
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	95 (88,0)	41 ^f	32 (78,0)	–
Gesamt ⁱ					0,99 [0,27; 3,63]; 0,993

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
schwere UEsⁿ					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	16 (4,3)	124	1 (0,8)	5,33 [0,71; 39,81]; 0,085
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>8 (2,6)</i>	<i>118^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	1 (0,8)	43	0 (0)	0,99 [0,04; 23,92]; > 0,999
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>0 (0)</i>	<i>41^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
Gesamt ^j					3,88 [0,74; 20,40]; 0,109
Abbruch wegen UE					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	43 (11,6)	124	2 (1,6)	7,17 [1,76; 29,15]; < 0,001 AD: 10,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>4 (1,3)</i>	<i>118^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	12 (9,1)	43	1 (2,3)	3,91 [0,52; 29,20]; 0,191
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>0 (0)</i>	<i>41^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
Gesamt ^j					6,08 [1,93; 19,16]; 0,002

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
systemische allergische Reaktionen^o					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	53 (14,3)	124	4 (3,2)	4,42 [1,63; 11,96]; < 0,001 AD: 11,1 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>27 (8,7^g)</i>	<i>118^f</i>	<i>2 (1,7^g)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	16 (12,1)	43	1 (2,3)	5,21 [0,71; 38,16]; 0,075
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>8 (7,4^g)</i>	<i>41^f</i>	<i>1 (2,4^g)</i>	–
Gesamt ^j					4,58 [1,88; 11,15]; < 0,001
schwere systemische allergische Reaktionen^{o, p}					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	1 (0,3)	124	0 (0) ^q	1,01 [0,04; 24,52] ^h ; 0,728 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>1 (0,3)</i>	<i>118^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	0 (0)	43	0 (0)	–
Gesamt ^j					– ^l

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
Bauchschmerzen (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	194 (52,2)	124	30 (24,2)	2,16 [1,56; 2,99] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 26,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	46 (14,8)	118 ^f	7 (5,9)	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	88 (66,7)	43	19 (44,2)	1,51 [1,06; 2,16] ^h ; 0,009 ⁱ AD: 22,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	24 (22,2)	41 ^f	4 (9,8)	–
Gesamt ^j					1,90 [1,49; 2,43]; < 0,001
Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	152 (40,9)	124	26 (21,0)	1,95 [1,36; 2,80] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 19,9 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	41 (13,2)	118 ^f	9 (7,6)	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	14 (10,6)	43	5 (11,6)	0,91 [0,35; 2,39] ^h ; 0,886 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	4 (3,7)	41 ^f	0 (0)	–
Gesamt ^j					1,78 [1,27; 2,49]; < 0,001

Endpunkt	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
Studienphase					
Juckreiz im Mundraum (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	151 (40,6)	124	20 (16,1)	2,52 [1,65; 3,83] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 24,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>39 (12,6)</i>	<i>118^f</i>	<i>5 (4,2)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	28 (21,2)	43	1 (2,3)	9,12 [1,28; 65,06] ^h ; 0,007 ⁱ AD: 18,9 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>6 (5,6)</i>	<i>41^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
Gesamt ^j					2,83 [1,87; 4,28]; < 0,001
Parästhesie oral (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	65 (17,5)	124	8 (6,5)	2,71 [1,34; 5,48] ^h ; 0,005 ⁱ AD: 11,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>23 (7,4)</i>	<i>118^f</i>	<i>2 (1,7)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	52 (39,4)	43	9 (20,9)	1,88 [1,01; 3,49] ^h ; 0,028 ⁱ AD: 18,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>18 (16,7)</i>	<i>41^f</i>	<i>1 (2,4)</i>	–
Gesamt ^j					2,27 [1,42; 3,63]; < 0,001

Endpunkt Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studienphase					RR [95 %-KI] p-Wert ^a ; Absolute Differenz (AD) ^c
Engegefühl im Hals (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	86 (23,1)	124	8 (6,5)	3,58 [1,79; 7,18] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 16,6 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>20 (6,5)</i>	<i>118^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	10 (7,6)	43	1 (2,3)	3,26 [0,43; 24,72] ^h ; 0,225 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>1 (0,9)</i>	<i>41^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
Gesamt ^l					3,55 [1,84; 6,85]; < 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungs- phase ^d	372	48 (12,9)	124	3 (2,4)	5,33 [1,69; 16,82] ^h ; 0,001 ⁱ AD: 10,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>310^f</i>	<i>17 (5,5)</i>	<i>118^f</i>	<i>0 (0)</i>	–
ARC010					
gesamte Behandlungs- phase ^d	132	21 (15,9)	43	5 (11,6)	1,37 [0,55; 3,41] ^h ; 0,582 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	<i>108^f</i>	<i>6 (5,6)</i>	<i>41^f</i>	<i>1 (2,4)</i>	–
Gesamt ^l					2,85 [1,40; 5,79]; 0,004

a. Chi-Quadrat-Test.

b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.

c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

d. ohne in der Exit-DBPCFC aufgetretene Ereignisse.

- e. Aus dem Studienbericht der Studie ARCO03 geht hervor, dass nur wenige der Ereignisse (maximal 8 vs. 3 Patientinnen und Patienten) systemische allergische Reaktionen waren. Dagegen geht aus dem Studienbericht der Studie ARCO10 hervor, dass dort ggf. fast alle (maximal 3 vs. 1 Patientinnen und Patienten) der insgesamt jedoch wenigen Ereignisse systemische allergische Reaktionen waren. Die Maximalangaben resultieren daraus, dass in den Studienberichten nur die Ergebnisse für den prädefinierten Endpunkt Allergische Reaktion nach versehentlicher Nahrungsmittelaexposition unabhängig vom Nahrungsmittelallergen berichtet werden. In beiden Studien traten weder schwere systemische allergische Reaktionen noch schwerwiegende Reaktionen nach versehentlicher Nahrungsmittelaexposition auf.
- f. Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungsphase erreicht haben.
- g. eigene Berechnung des IQWiG.
- h. eigene Berechnung des IQWiG (asymptotisch).
- i. eigene Berechnung des IQWiG, CSZ-Test.
- j. eigene Berechnung des IQWiG, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel).
- k. Fehlende Messergebnisse in der Exit-DBPCFC (Interventions- vs. Vergleichsarm) lagen bei 76 (20,4 %) vs. 8 (6,5 %) Patientinnen und Patienten in der Studie ARCO03 und 26 (19,7 %) vs. 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten der Studie ARCO10 vor. Für diese Patientinnen und Patienten wurde angenommen, dass kein Ereignis eingetreten ist.
- l. Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm in Modul 4 A (47 bzw. 52). Für die Analyse mit 52 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm resultiert RR = 34,74. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläuterte der pharmazeutische Unternehmer, dass 5 Patienten aus dem Interventionsarm in der Placebo-Provokation milde Symptome hatten, aber in der Erdnussprovokation keine Symptome (daher als symptomfrei gewertet).
- m. Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/ gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Indikation adäquat zu erfassen (siehe IQWiG Nutzenbewertung).
- n. schwere UEs ≥ Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR, für systemische allergische Reaktionen nach EAACI für alle anderen UEs nach CTCAE.
- o. definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson (siehe IQWiG Nutzenbewertung); codiert als PT anaphylaktische Reaktion.
- p. Schweregrad 3 (= schwer) gemäß EAACI-Kriterien.
- q. Es trat 1 Ereignis im Rahmen der Exit-DBPCFC bei der Provokation mit Erdnuss auf.
- r. definiert als das Auftreten von maximal moderaten Symptomen in Verbindung mit prädefinierten Toleranzkriterien (siehe IQWiG Nutzenbewertung).
- s. eine oder mehrere Adrenalin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters. Es wird davon ausgegangen, dass der Endpunkt grundsätzlich sowohl Nebenwirkungen als auch die Grunderkrankung/krankheitsbezogene Morbidität abbildet, da auch Ereignisse eingehen, die die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation für allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen (oder anderen Nahrungsmittelallergenen) betreffen (siehe IQWiG Nutzenbewertung).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FAIM: Food Allergy Independent Measure; FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

ca. 43 900 bis 97 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Palforzia

(Wirkstoff: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Erdnussprotein bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis.

Die Behandlung mit Erdnussprotein ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren und für Jugendliche bestimmt, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen. Für Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen, liegen nur sehr begrenzt Daten vor.

4. Therapiekosten

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)	Erstes Jahr: 5 373,66 €
	Folgejahre: 5 496,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. März 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5.1 Änderungsbeschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)
(Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)
(Therapiekosten)

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß 5. Kapitel § 20 Absatz 4 der
Verfahrensordnung durch den Unterausschuss Arzneimittel in dessen Sitzung am 28. Juni 2022
beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18.
Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die
Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 06.07.2022 B4) geändert
worden ist, wie folgt zu ändern:

Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erdnussprotein als entfettetes Pulver
von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) in der Fassung des Beschlusses vom 7. April 2022
(BAnz AT 12.05.2022 B6) unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ werden wie folgt geändert:

In der Tabelle wird für den Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis
hypogaea* L., semen (Erdnüsse) nach dem Wort Erstes Jahr die Angabe „5 373,66 €“ durch die
Angabe „5 671,06 €“ ersetzt.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten
des G-BA am 30. Juni 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter
www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)
(Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)**

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 22.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) wie folgt ergänzt:

Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Die Anwendung von Palforzia hat in Verbindung mit einer erdnussfreien Ernährung zu erfolgen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) gegenüber beobachtendem Abwarten:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in der Symptombefreiung und bei der Reduktion der Symptomschwere während der Provokationstestung.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-135) und dem Addendum (A22-29), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Abbrüchen wegen UE, bei den systemischen allergischen Reaktionen sowie im Detail bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie PALISADE (ARC003; 4 bis ≤ 55 Jahre): Erdnussprotein vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis ≤ 17 Jahren

Studie ARTEMIS (ARC010; nur Kinder ab 4 Jahren und Jugendliche ≤ 17 Jahre): Erdnussprotein vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

sowie eine Metaanalyse beider Studien

Mortalität

Endpunkt Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben ^b					
ARC003	372	0 (0)	124	0 (0)	-
ARC010	132	0 (0)	43	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen

ARC003

gesamte Behandlungsphase ^d	372	32 (8,6) ^d	124	13 (10,5) ^e	0,82 [0,45; 1,51]; 0,528
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	11 (3,5) ^g	118 ^f	6 (5,1) ^g	-

ARC010

gesamte Behandlungsphase ^d	132	3 (2,3) ^d	43	2 (4,7) ^e	0,49 [0,08; 2,83] ^h ; 0,481 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	1 (0,9)	41 ^f	0 (0)	-

Gesamtⁱ

0,78 [0,44; 1,38];
0,388

Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1 000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)

ARC003	372 ^k	140 (37,6)	124 ^k	3 (2,4)	15,56 [5,05; 47,94]; < 0,001 AD: 35,2 %
ARC010	132 ^k	47 (35,6) ^l	43 ^k	0 (0)	31,43 [1,98; 499,27] ^h ; < 0,001 ^{i, l} AD: 35,6 %
Gesamt ^l					17,83 [6,28; 50,58]; < 0,001



Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Maximale Symptomschwere in allen Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC					
ARC003					
mild	372	119 (32,0)	124	35 (28,2)	–
moderat	372	94 (25,3)	124	73 (58,9)	–
schwer	372	19 (5,1)	124	13 (10,5)	0,49 [0,25; 0,96]; 0,045 AD: 5,4 %
ARC010					
mild	132	55 (41,7)	43	16 (37,2)	–
moderat	132	24 (18,2)	43	20 (46,5)	–
schwer	132	6 (4,6)	43	7 (16,3)	0,28 [0,10; 0,79]; 0,018 AD: 12,3 %
Gesamt^j					0,41 [0,24; 0,73]; 0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt Studie	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Food Allergy Independent Measure (FAIM); Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)					
ARC003	Keine verwertbaren Daten ^m				
ARC010	Keine verwertbaren Daten ^m				
Nebenwirkungen					
Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	367 (98,7)	124	118 (95,2)	–
Erhaltungsphase	310 ^f	270 (87,1)	118 ^f	94 (79,7)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	130 (98,5)	43	42 (97,7)	–
Erhaltungsphase	108 ^f	95 (88,0)	41 ^f	32 (78,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	8 (2,2)	124	1 (0,8)	2,67 [0,34; 21,11]; 0,462
Erhaltungsphase	310 ^f	4 (1,3)	118 ^f	1 (0,8)	–



Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	130 (98,5)	43	42 (97,7)	0,16 [0,02; 1,18]; 0,150
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	95 (88,0)	41 ^f	32 (78,0)	–
Gesamt ⁱ					0,99 [0,27; 3,63]; 0,993
schwere UEs ⁿ					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	16 (4,3)	124	1 (0,8)	5,33 [0,71; 39,81]; 0,085
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	8 (2,6)	118 ^f	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	1 (0,8)	43	0 (0)	0,99 [0,04; 23,92]; > 0,999
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	0 (0)	41 ^f	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					3,88 [0,74; 20,40]; 0,109
Abbruch wegen UE					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	43 (11,6)	124	2 (1,6)	7,17 [1,76; 29,15]; < 0,001 AD: 10,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	4 (1,3)	118 ^f	0 (0)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	12 (9,1)	43	1 (2,3)	3,91 [0,52; 29,20]; 0,191
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	0 (0)	41 ^f	0 (0)	–
Gesamt ⁱ					6,08 [1,93; 19,16]; 0,002
systemische allergische Reaktionen ^o					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	53 (14,3)	124	4 (3,2)	4,42 [1,63; 11,96]; < 0,001 AD: 11,1 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	27 (8,7 ^o)	118 ^f	2 (1,7 ^o)	–
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	16 (12,1)	43	1 (2,3)	5,21 [0,71; 38,16]; 0,075
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	8 (7,4 ^o)	41 ^f	1 (2,4 ^o)	–
Gesamt ⁱ					4,58 [1,88; 11,15]; < 0,001



Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere systemische allergische Reaktionen ^{o, p}					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	1 (0,3)	124	0 (0) ^q	1,01 [0,04; 24,52] ^h ; 0,728 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	1 (0,3)	118 ^f	0 (0)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	0 (0)	43	0 (0)	-
Gesamt ^j					- ^l
Bauchschmerzen (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	194 (52,2)	124	30 (24,2)	2,16 [1,56; 2,99] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 26,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	46 (14,8)	118 ^f	7 (5,9)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	88 (66,7)	43	19 (44,2)	1,51 [1,06; 2,16] ^h ; 0,009 ⁱ AD: 22,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	24 (22,2)	41 ^f	4 (9,8)	-
Gesamt ^j					1,90 [1,49; 2,43]; < 0,001
Bauchschmerzen im Oberkörper (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	152 (40,9)	124	26 (21,0)	1,95 [1,36; 2,80] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 19,9 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	41 (13,2)	118 ^f	9 (7,6)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	14 (10,6)	43	5 (11,6)	0,91 [0,35; 2,39] ^h ; 0,886 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	4 (3,7)	41 ^f	0 (0)	-
Gesamt ^j					1,78 [1,27; 2,49]; < 0,001
Juckreiz im Mundraum (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	151 (40,6)	124	20 (16,1)	2,52 [1,65; 3,83] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 24,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	39 (12,6)	118 ^f	5 (4,2)	-



Endpunkt Studie Studienphase	Erdnussprotein		Placebo		Erdnussprotein vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^c
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	28 (21,2)	43	1 (2,3)	9,12 [1,28; 65,06] ^h ; 0,007 ⁱ AD: 18,9 %
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	6 (5,6)	41 ^f	0 (0)	-
Gesamt ^l					2,83 [1,87; 4,28]; < 0,001
Parästhesie oral (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	65 (17,5)	124	8 (6,5)	2,71 [1,34; 5,48] ^h ; 0,005 ⁱ AD: 11,0 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	23 (7,4)	118 ^f	2 (1,7)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	52 (39,4)	43	9 (20,9)	1,88 [1,01; 3,49] ^h ; 0,028 ⁱ AD: 18,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	18 (16,7)	41 ^f	1 (2,4)	-
Gesamt ^l					2,27 [1,42; 3,63]; < 0,001
Engegefühl im Hals (PT, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	86 (23,1)	124	8 (6,5)	3,58 [1,79; 7,18] ^h ; < 0,001 ⁱ AD: 16,6 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	20 (6,5)	118 ^f	0 (0)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	10 (7,6)	43	1 (2,3)	3,26 [0,43; 24,72] ^h ; 0,225 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	1 (0,9)	41 ^f	0 (0)	-
Gesamt ^l					3,55 [1,84; 6,85]; < 0,001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE)					
ARC003					
gesamte Behandlungsphase ^d	372	48 (12,9)	124	3 (2,4)	5,33 [1,69; 16,82] ^h ; 0,001 ⁱ AD: 10,5 %
<i>Erhaltungsphase</i>	310 ^f	17 (5,5)	118 ^f	0 (0)	-
ARC010					
gesamte Behandlungsphase ^d	132	21 (15,9)	43	5 (11,6)	1,37 [0,55; 3,41] ^h ; 0,582 ⁱ
<i>Erhaltungsphase</i>	108 ^f	6 (5,6)	41 ^f	1 (2,4)	-
Gesamt ^l					2,85 [1,40; 5,79]; 0,004



- a Chi-Quadrat-Test
- b Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- d ohne in der Exit-DBPCFC aufgetretene Ereignisse
- e Aus dem Studienbericht der Studie ARC003 geht hervor, dass nur wenige der Ereignisse (maximal 8 vs. 3 Patientinnen und Patienten) systemische allergische Reaktionen waren. Dagegen geht aus dem Studienbericht der Studie ARC010 hervor, dass dort gegebenenfalls fast alle (maximal 3 vs. 1 Patientinnen und Patienten) der insgesamt jedoch wenigen Ereignisse systemische allergische Reaktionen waren. Die Maximalangaben resultieren daraus, dass in den Studienberichten nur die Ergebnisse für den prädefinierten Endpunkt Allergische Reaktion nach versehentlicher Nahrungsmittelexposition unabhängig vom Nahrungsmittelallergen berichtet werden. In beiden Studien traten weder schwere systemische allergische Reaktionen noch schwerwiegende Reaktionen nach versehentlicher Nahrungsmittelexposition auf.
- f Anzahl Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungsphase erreicht haben.
- g eigene Berechnung des IQWiG
- h eigene Berechnung des IQWiG (asymptotisch)
- i eigene Berechnung des IQWiG, CSZ-Test
- j eigene Berechnung des IQWiG, Modell mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)
- k Fehlende Messergebnisse in der Exit-DBPCFC (Interventions- vs. Vergleichsarm) lagen bei 76 (20,4 %) vs. 8 (6,5 %) Patientinnen und Patienten in der Studie ARC003 und 26 (19,7 %) vs. 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten der Studie ARC010 vor. Für diese Patientinnen und Patienten wurde angenommen, dass kein Ereignis eingetreten ist.
- l Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm in Modul 4 A (47 bzw. 52). Für die Analyse mit 52 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm resultiert RR = 34,74. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläuterte der pharmazeutische Unternehmer, dass 5 Patienten aus dem Interventionsarm in der Placebo-Provokation milde Symptome hatten, aber in der Erdnussprovokation keine Symptome (daher als symptomfrei gewertet).
- m Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien geplante Erhebung nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Indikation adäquat zu erfassen (siehe IQWiG-Nutzenbewertung).
- n schwere UEs \geq Grad 3: Schweregradeinteilung für allergische Reaktionen nach CoFAR, für systemische allergische Reaktionen nach EAACI für alle anderen UEs nach CTCAE
- o definiert gemäß Diagnosekriterien nach Sampson (siehe IQWiG-Nutzenbewertung); codiert als PT anaphylaktische Reaktion
- p Schweregrad 3 (= schwer) gemäß EAACI-Kriterien
- q Es trat 1 Ereignis im Rahmen der Exit-DBPCFC bei der Provokation mit Erdnuss auf.
- r definiert als das Auftreten von maximal moderaten Symptomen in Verbindung mit prädefinierten Toleranzkriterien (siehe IQWiG-Nutzenbewertung)
- s eine oder mehrere Adrenalin-Dosen innerhalb eines 2-Stunden-Fensters. Es wird davon ausgegangen, dass der Endpunkt grundsätzlich sowohl Nebenwirkungen als auch die Grunderkrankung/krankheitsbezogene Morbidität abbildet, da auch Ereignisse eingehen, die die Verwendung von Adrenalin als Notfallmedikation für allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen (oder anderen Nahrungsmittelallergenen) betreffen (siehe IQWiG-Nutzenbewertung).

Verwendete Abkürzungen:

Absolute Differenz; CoFAR: Consortium for Food Allergy Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DBPCFC: Double-blind placebo-controlled Food Challenge; EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FAIM: Food Allergy Independent Measure; FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

ca. 43 900 bis 97 200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Palforzia (Wirkstoff: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palforzia-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe sind unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung zu verabreichen, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist.

Der Patientin bzw. dem Patienten muss jederzeit Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion zur Verfügung stehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs-



material enthält u. a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Erdnussprotein bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu Anaphylaxie und eosinophiler Ösophagitis.

Die Behandlung mit Erdnussprotein ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 17 Jahren und für Jugendliche bestimmt, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen. Für Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung das Erwachsenenalter erreichen, liegen nur sehr begrenzt Daten vor.

4. Therapiekosten

Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)	Erstes Jahr: 5 373,66 €
	Folgejahre: 5 496,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)
(Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)
(Therapiekosten)**

Vom 28. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß dem 5. Kapitel § 20 Absatz 4 der Verfahrensordnung durch den Unterausschuss Arzneimittel in dessen Sitzung am 28. Juni 2022 beschlossen, die Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 06.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) in der Fassung des Beschlusses vom 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) in dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ werden wie folgt geändert:

In der Tabelle wird für den Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) nach den Wörtern „Erstes Jahr:“ die Angabe „5 373,66 €“ durch die Angabe „5 671,06 €“ ersetzt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 30. Juni 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 28. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2021 ein Dossier zum Wirkstoff AR 1 01 (Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdn



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Erdnussallergie, ≥ 4 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)
- **Handelsname:** Palforzia
- **Therapeutisches Gebiet:** Erdnussallergie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Aimmune Therapeutics Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.02.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-666)

Modul 1

(pdf 530,17 kB)

Modul 2

(pdf 792,02 kB)

Modul 3

(pdf 1,12 MB)

Modul 4

(pdf 40,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/>

17.01.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 1,54 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia)

Palforzia ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie indiziert. Die Anwendung von Palforzia kann bei Patienten, die 18 Jahre und älter sind, fortgeführt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) ist:

Beobachtendes Abwarten

Hinweise:

In beiden Studienarmen wird eine erdnussvermeidende Diät vorausgesetzt.

Es wird davon ausgegangen, dass bei versehentlicher Exposition bei klinischer Notwendigkeit der Einsatz von Notfallmedikation in beiden Armen möglich ist.

Stand der Information: Februar 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.01.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1.007,83 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.02.2022
 - Mündliche Anhörung: 21.02.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.02.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) - 2021-10-15-D-664*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnuss)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21. Februar 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH	07.02.2022
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	04.02.2022
Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)	31.01.2022
Novartis Pharma GmbH	21.01.2022
Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Beyer)	02.03.2022
PD Dr. med. Blümchen	03.02.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	04.02.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.02.2022
Stellergenes GmbH	07.02.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	07.02.2022
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH	07.02.2022
Elbekliniken (Dr. Kleinheinz)	07.02.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH						
Frau Abbenhaus	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Zeitler	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Herr Prof. Dr. Schönermark		Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Hantke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)						
Herr Prof. Dr. Hamelmann	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Worm	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)						
Herr Prof. Dr. Klimek	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Herr Holweg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Herr Dütting	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Beyer)						
Frau Prof. Dr. Beyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
PD Dr. med. Blümchen						
Frau PD Dr. Blümchen	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stellergenes GmbH						
Herr Dr. Valentin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kreuzberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Ederle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Tossmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH						
Herr Prof. Dr. Wüstenberg	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Mette	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Elbekliniken (Dr. Kleinheinz)						
Herr Dr. Kleinheinz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Datum	07. Februar 2022
Stellungnahme zu	AR101/Palforzia®
Stellungnahme von	Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff AR101 (Handelsname: Palforzia®) ist das erste und bislang einzige von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und Swissmedic zugelassene Präparat zur oralen Immuntherapie (OIT) bei einer bestätigten Erdnussallergie zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren. Diese uneingeschränkte Zulassung geschah nach Abwägung von Nutzen und Risiko der Therapie. Zuletzt haben das französische Haute Autorité de santé (HAS) sowie das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die Behandlung empfohlen (1, 2). AR101 ist seit Herbst 2021 in Deutschland sowie in Großbritannien erhältlich und in spezialisierten Allergologiezentren im Einsatz.</p> <p>Die Erdnussallergie ist eine chronische Erkrankung mit potenziell schwerwiegenden Folgen, deren Management in Deutschland auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatische Behandlung von dennoch auftretenden allergischen Reaktionen limitiert ist (3-5). Die Desensibilisierungstherapie mit Palforzia® stellt für betroffene Kinder nun erstmals eine Behandlungsoption dar, welche eine allergische Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bedeutsam abmildert bzw. verhindert und ihnen und ihrem sozialen Umfeld so ein angstfreies Leben ermöglicht.</p> <p>Das Nutzendossier zu AR101 wurde am 14.10.2021 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht (6). AR101 ist der erste Wirkstoff, der als Desensibilisierungstherapie für eine Nahrungsmittelallergie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zentral zugelassen ist und das erste Therapie-Allergen insgesamt, welches im AMNOG-Verfahren bewertet wird einer Allergie im AMNOG-Verfahren bewertet wird. Die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 17.01.2022 veröffentlicht (7).</p> <p>Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH (Aimmune) möchte insbesondere zu den folgenden Aspekten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es wurden nicht alle, insbesondere der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit, mit dem Nutzendossier vorgelegten patientenrelevanten Endpunkte in die Dossierbewertung mit einbezogen.2. Wesentliche für die vorliegende Indikation bedeutsame Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden nicht für die Einordnung des Nebenwirkungsprofil berücksichtigt.3. Die besonderen Anforderungen an die Durchführung und insbesondere die Dauer Placebo-kontrollierter Studien in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet wurden nicht in die Einschätzung zur Qualität der vorgelegten Studien miteinbezogen. <p>Aus Sicht von Aimmune ordnet das IQWiG in der Dossierbewertung zudem die vorgelegten Studiendaten unzureichend in den Kontext der hier vorliegenden Desensibilisierungstherapie ein.</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung der spezifische Aspekte auf den nachfolgenden Seiten verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wurden nicht alle mit dem Nutzendossier vorgelegten patientenrelevanten Endpunkte in die Dossierbewertung berücksichtigt.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die durch eine Provokationstestung erhobenen patientenrelevanten und in diesem Anwendungsgebiet zentralen Endpunkte Reduktion der Symptomschwere, Erreichen der Symptombefreiheit sowie die Erhöhung der tolerierten Dosis Erdnussprotein nicht in seiner Bewertung (7). Diese Entscheidung ist für Aimmune nicht nachvollziehbar.</p> <p>Bei Patienten mit einer Allergie können bei Kontakt mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, welche insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können (4, 8). Betroffene müssen und wollen daher den Kontakt mit Erdnuss strikt vermeiden. Dennoch treten in Deutschland bei erdnussallergischen Kindern immer noch schwere anaphylaktische Reaktionen auf (9, 10). In Deutschland müssen Erdnüsse als hoch potente Allergene zwar auf verpackten Lebensmitteln besonders gekennzeichnet sein, eine Kennzeichnung möglicher Spuren von Erdnuss z.B. durch Kreuzkontaminationen ist jedoch freiwillig. Bedeutsame Spuren von Erdnuss werden immer wieder bei Studien und Untersuchungen nachgewiesen (11-14). Das Ziel einer Allergen-Immuntherapie ist es, durch kontrollierte, kontinuierliche und ansteigende Exposition mit den relevanten Allergenen, allergischen Symptomen infolge von versehentlichem Kontakt im Alltag vorzubeugen oder diese zumindest</p>	<p>Morbidität</p> <p><i>Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studiervisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.</p> <p>Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu mildern, um insbesondere vor schwereren, potenziell lebensbedrohlichen Symptomen zu schützen (3).</p> <p>Um in wissenschaftlichen Studien einen klinisch, d.h. auch patientenrelevanten therapeutischen Effekt zu erheben, wird u.a. in der 2021 aktualisierten S2k-Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) der Einsatz von doppelblinden placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokationen („double-blind placebo-controlled food challenge“, DBPCFC) mit starkem Konsens empfohlen, und gleichzeitig als „Goldstandard“ bei einer unklaren Diagnostik angesehen (3, 15-17).</p> <p>Eine DBPCFC wird in einer Gesundheitseinrichtung unter ärztlicher Aufsicht zur Imitation einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen durchgeführt (15). Dem G-BA wurde die Methodik in zwei Beratungsgesprächen (2016 und 2020) bereits vorgelegt (18, 19). Dort beschrieb der G-BA die DBPCFC im Anwendungsgebiet als „etabliertes Modell zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelprovokation, das zur Quantifizierung des Niveaus der Desensibilisierung eingesetzt wird“ (18). Zudem wurde „seitens des G-BA vorausgesetzt, dass die Durchführung der DBPCFC als Provokationstestung standardisiert und analog den Empfehlungen in Leitlinien erfolgt, so dass jeder Patient im Rahmen der Studien – auch in den jeweiligen Placebo-kontrollierten Studienarmen – eine Provokationstestung mit Erdnuss (und Placebo) durchläuft und somit das Auftreten von Erdnuss-indizierten Symptomen im Rahmen der</p>	<p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Provokationstestung in allen Studienarmen grundsätzlich ermöglicht wird“. Der G-BA bestätigte des Weiteren, dass „die bei der Provokationstestung auftretenden Symptome bzw. allergische Reaktionen patientenrelevant sind“ und, dass „eine Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptomfreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant ist“. Darüber hinaus wurde die „Auswertung und Darstellung der Symptome im Dossier begrüßt“ (18).</p> <p>Aimmune folgte daher der Ansicht des G-BA im Beratungsgespräch und stellte im Nutzendossier zusätzlich zu den bereits prä-definierten Endpunkten der DBPCFC weitere Analysen zum Erreichen der Symptomfreiheit sowie eine nach Organklassen differenzierte Reduktion der Symptomschwere dar (siehe Tabelle 7 in Modul 4A). Dies passte auch in den Gesamtkontext, in dem die Zulassungsbehörden, EMA, FDA und SwissMedic, wie auch die IQWiG/G-BA analogen Behörden HAS in Frankreich und NICE in UK den primären Endpunkt der DBPCFC als „patientenrelevant“ anerkannt haben.</p> <p>Die Erhebung der Symptomschwere bzw. des Reaktionsschwellenwerts an Erdnussprotein über eine DBPCFC ist leitliniengerecht (3, 15, 16) und zweckmäßig. Die Erdnussallergie ist keine saisonale symptomatische Allergie, welche die Patientinnen und Patienten regelmäßig und gewissenmaßen erwartbar wiederkehrend belastet, und sie so ihrer Allergie stetig bewusst macht. Bei einer Erdnussallergie treten derartige Expositionen vergleichsweise selten auf, können dennoch bei jedem Kontakt auch nur mit Spuren von Erdnuss zu lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen führen (3, 10, 20, 21). Diese Ereignisse sind</p>	<p>Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht vorhersagbar und treten trotz der strikten Vermeidung auf. Ein substanzieller Teil der Krankheitslast basiert daher auf Stress und Angstzuständen aufgrund der Notwendigkeit, jegliche Art von Erdnuss Spuren im Alltag zu vermeiden (22, 23). In einer klinischen Studie ist die Einschätzung der Wirksamkeit einer Desensibilisierungstherapie über eine kontrollierte Provokationstestung empfohlen (3, 16). Die vom IQWiG geforderte Beurteilung der Wirksamkeit einzig über im Alltag auftretende allergische Reaktionen nach versehentlicher Exposition ist fehleranfällig und hat ein hohes Verzerrungspotential. Im Alltag ist das Reaktion-auslösende Allergen für die Betroffenen häufig nicht eindeutig zuzuordnen. Häufig liegen zudem weitere Nahrungsmittelallergien vor, wodurch die Einschätzung, ob tatsächlich eine versehentliche Exposition mit Erdnussprotein vorlag, weiter erschwert bzw. fehleranfälliger wird. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit weiteren Nahrungsmittelallergien lag in den vorgelegten Studien bei 65,5 % (ARC003) bzw. 58,3 % (ARC010). Zudem kann die Reaktionsschwelle durch Kofaktoren maßgeblich beeinflusst sein (siehe spezifischer Teil der Stellungnahme) (20, 24, 25). Es zeigt sich, dass die Angaben zu akzidentellen Expositionen in Studien mit erdnussallergischen Kindern schwanken und erst bei langfristiger Beobachtung aussagekräftige Beobachtungen zulassen können (26-31). In kontrollierten Studien wird daher zur Einschätzung der Wirksamkeit eine kontrollierte Provokationstestung mittels DBPCFC herangezogen (16).</p>	<p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Ogleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aimmune verweist an dieser Stelle auf die Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), welches in Deutschland für Test- und Therapie-Allergene zuständig ist und im Zulassungsverfahren von AR101 als Rapporteur die Bewertung des Arzneimittels geleitet hat (32, 33). Das PEI war auch in die frühe Phase der wissenschaftlichen Beratungen eingebunden und hat maßgeblich zur Entwicklung der klinischen Studien beigetragen. Insbesondere sei darauf verwiesen, dass die Meinung des PEI in Bezug auf die generelle Verwendung einer DBPCFC sowie auf die Eignung des klinisch relevanten Schwellenwerts von 1000 mg Erdnussprotein (etwa 3-4 Erdnüsse) in der DBPCFC als primären Endpunkt zu der entsprechenden Durchführung in der europäischen Studie ARC010 geführt hat (in der nordamerikanischen Studie ARC003 ist die 1000 mg-Schwelle ein sekundärer Endpunkt) (33-35). Das schrittweise Erreichen eines entsprechenden klinisch relevanten Desensibilisierungsschwellenwerts sowie die generelle Reduktion der Symptomschwere bzw. das Erreichen von Symptomfreiheit nach Erdnuss-Exposition entspricht einem Patientennutzen gemäß AM-RL.</p> <p>Dieses Niveau der Desensibilisierung gegenüber Erdnussprotein wird in den vorgelegten Studien leitliniengerecht mittels DBPCFC erhoben (3, 15-17). Die Methode wurde vom PEI in regulatorischen Beratungen sowie vom G-BA in Beratungsgesprächen als Modell zur Simulation der zufälligen Exposition gegenüber ausgewählten Lebensmittelallergenen und zur Beurteilung der klinischen Reaktion der Patientinnen und Patienten akzeptiert (18, 35). Eine DBPCFC erlaubt daher aus Sicht von Aimmune die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte in Reaktion auf</p>	<p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erdnuss-Exposition und eine entsprechende Ableitung des Zusatznutzens für mit AR101 behandelte Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Warten.</p> <p>Aufgrund der Entscheidung des IQWiG, die mit der DBPCFC erhobenen Daten nicht zu berücksichtigen, gehen klinisch bedeutsame und entscheidende Ergebnisse zur Wirksamkeit nicht in die Bewertung mit ein (s. Tabelle 1). Sowohl in der Gesamtbetrachtung als auch bei der separaten Betrachtung der vom G-BA benannten patienten-relevanten Symptome (18) zeigt sich eine signifikante und beträchtliche Reduktion der Symptomschwere bei Erdnussexposition im Vergleich zur Kontrollgruppe. Signifikant mehr mit AR101 behandelte Patientinnen und Patienten zeigen bei einer klinisch relevanten Schwelle von 1000 mg Erdnussprotein (~3-4 Erdnüsse) keine Symptome, in der Kontrollgruppe war dies nur vereinzelt der Fall (siehe Tabelle 1). Aimmune sieht daher die Bewertung des IQWiG als unvollständig und daher nicht aussagekräftig an.</p>	

Tabelle 1: Auswahl klinisch relevanter mittels DBPCFC erhobener Endpunkte aus dem Modul 4 des Nutzendossiers

Studie (Exit-DBPCFC, ITT)	AR101 n ARC003 = 372 n ARC010 = 132 N (%)	Placebo n ARC003 = 124 n ARC010 = 43 N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Tolerieren³ von 1000 mg Erdnussprotein			
ARC003	187 (50,27)	3 (2,42)	20,78 [6,76-63,83] p<0,0001
ARC010	77 (58,33)	1 (2,33)	25,08 [3,60-174,97] p<0,0001
Symptomfrei bei 1000 mg Erdnussprotein - Gesamt			
ARC003	140 (37,63)	3 (2,42)	15,56 [5,05-47,96] p<0,0001
ARC010	52 (39,39)	0 (0)	34,74 [2,19-551,93] p<0,0001
i) Symptomfrei – Allergische Reaktionen der Haut			
ARC003	334 (89,8)	86 (69,4)	3,00 ¹ [2,01-4,48] ¹ p<0,0001
ARC010	99 (75)	23 (53,5)	1,86 ¹ [1,20-2,88] ¹ p=0,0077
ii) Symptomfrei – Respiratorische Symptome			
ARC003	319 (85,8)	82 (66,1)	2,38 ¹ [1,68-3,37] ¹ p<0,0001
ARC010	91 (68,9)	20 (46,5)	1,72 ¹ [1,18-2,51] ¹ p=0,008
iii) Symptomfrei – Kardiovaskuläre/neurologische Symptome			

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ARC003	362 (97,3)	107 (86,3)	5,10 ¹ [2,40-10,85] ¹ p<0,0001	
ARC010	115 (87,1)	33 (76,7)	1,81 ¹ [0,89-3,64] ¹ p=0,1018	
iv) Symptomfrei – <i>Gastrointestinale Symptome</i>				
ARC003	304 (81,7)	57 (46)	2,96 ¹ [2,26-3,87] ¹ p<0,0001	
ARC010	68 (51,5)	14 (32,6)	1,39 ¹ [1,06-1,83] ¹ p=0,035	
Symptomfrei bei der Dosis Erdnussprotein, die zu Studienbeginn als dosislimitierend eingestuft wurde				
ARC003	284 (76,3)	29 (23,4)	p<0,0001²	
ARC010	95 (72)	14 (32,6)	p<0,0001²	
<p>¹Im Vergleich zu den Angaben im Dossier wurden hier die Angaben als reziproke Werte dargestellt, um die Interpretierbarkeit zu vereinfachen. Originalbeispiel Tabelle 4-91 in Modul 4A.</p> <p>²Basierend auf dem Vergleich des Schweregrades mittels Hedges'g. Siehe Tabelle 4-118/119 für Studie ARC003 und Tabelle 4-158/159 für Studie ARC010.</p> <p>³Eine tolerierte Dosis entspricht keinen oder lediglich milden ausgelösten Symptomen in der DBPCFC, die sich ohne Behandlung auflösen.</p> <p>DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge; ITT: Intent-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wesentliche für die vorliegende Indikation bedeutsame Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden nicht für die Einordnung des Nebenwirkungsprofils berücksichtigt.</p> <p>Bei einer Desensibilisierungstherapie mit Palforzia® überwiegt Nutzen im Sinne eines bedeutenden Zugewinns an Kontrolle und Schutz im Alltag das natürliche erhöhte Risiko vorhersehbarer, behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung abnehmen. Es ist hierbei entscheidend, zwischen den im Alltag unvorhergesehenen und psychisch enorm belastenden Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss-Allergenen und den behandlungsbedingten, vorhersehbaren und damit gut beherrschbaren Reaktionen zu differenzieren. Darüber hinaus ist die Erdnussallergie für etwa 80 % der Betroffenen eine lebenslange Erkrankung (36). Es ist daher zwingend notwendig, auf die besondere Bedeutung der anhaltenden Erhaltungsphase hinzuweisen, nachdem die Probanden die 6-monatige Dosissteigerungsphase erfolgreich abgeschlossen haben.</p> <p>Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigten sich in den vorgelegten Studien insbesondere in der frühen Studienphase vermehrt allergische Reaktionen für die mit AR101 behandelten Patientinnen und Patienten. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass durch die Therapie mit AR101 ein höherer Schaden entsteht (7). Dazu führt das IQWiG aus, dass die absoluten Ereignisanteile zwar im Laufe der Studie in der Erhaltungsphase abnehmen, dies sei jedoch vermutlich darauf zurückzuführen, dass die bezüglich allergischer Reaktionen sensitiveren</p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten die Behandlung mit AR101 vorher abgebrochen hätten ((7), Seite 46). Allerdings nimmt auch innerhalb der Erhaltungsphase die Häufigkeit und Schwere der UEs kontinuierlich ab, obwohl kaum Patienten in dieser Phase die Studie abgebrochen hatten (37). Eine nach Behandlungswochen differenzierte Darstellung findet sich in der gepoolten Sicherheitsanalyse von Palforzia®, welche zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht publiziert war (siehe (37) Abbildung 3A und B). Aimmune stimmt zu, dass die überwiegende Mehrheit aller Studienabbrüche aufgrund von UEs in der frühen Studienphase auftraten und die Betrachtung der Ergebnisse der Erhaltungsphase diesen Aspekt miteinbeziehen muss. Dennoch zeigt dieser Sachverhalt gleichermaßen, dass UE-bedingte Therapieabbrüche nach Erreichen der Erhaltungsphase kaum noch stattfinden. Das Erreichen der Erhaltungsphase stellt einen Meilenstein in der Desensibilisierungstherapie dar.</p> <p>Zudem berücksichtigt das IQWiG in seiner Bewertung lediglich die Häufigkeit der Unerwünschten Ereignisse und nicht den ebenfalls sinkenden Schweregrad der UEs im Laufe der Studie. Die im Dossier dargestellten Angaben zum Schweregrad und der Häufigkeit der UEs über den Verlauf der Studien ARCO03 und ARCO10 werden in einer Übersicht hier nochmals aufgeführt (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 im Anhang).</p> <p>Die überwiegende Mehrheit der Unerwünschten Ereignisse waren mild und moderat (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). In der Studie ARCO03 brachen 8,6 % der Patientinnen und Patienten die die Studie aufgrund</p>	<p>sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von UEs in der Dosissteigerungsphase ab, in der Placebo-Gruppe waren es mit 0,8 % signifikant weniger (siehe Tabelle 2). In der Erhaltungsphase lag kein signifikanter Unterschied mehr vor (1 % AR101 vs. 0 Placebo). In der Studie ARC010 wurde dieses Muster bestätigt (siehe Tabelle 3). Nach Erreichen der Erhaltungsphase traten keine Behandlungsabbrüche aufgrund von UEs mehr auf.</p> <p>Bei einer Desensibilisierungstherapie wird den Patientinnen und Patienten das Allergen verabreicht, gegen welches sie allergisch sind. Das Auftreten behandlungsbedingter allergischer Reaktionen ist daher insbesondere in der frühen Behandlungsphase vorhersehbar und daher gut behandelbar. Das Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen war in beiden Studien ARC003 und ARC010 signifikant erhöht. Der Großteil wurde als mild und moderat eingestuft. Es zeigt sich zudem bei genauer Betrachtung, dass sich die Symptomschwere der UEs im Verlauf der Studie deutlich reduziert, d.h. der Anteil an milden Reaktionen als „maximalen Schweregrad“ nimmt in der Erhaltungsphase zu (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).</p> <p>Bei Betrachtung der systemisch allergischen Reaktionen zeigt sich dasselbe Bild. In beiden Studien ARC003 und ARC010 waren fast alle systemisch allergischen Reaktionen mild oder moderat (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Zudem trat in der europäischen Studie ARC010 keine Anaphylaxie auf (=schwere systemisch allergische Reaktion). In Bezug auf die Frequenz nimmt das Relative Risiko für mindestens eine systemisch allergische Reaktion im Laufe der Therapie von der Dosissteigerungsphase bis zur Erhaltungsphase ab.</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu dieser bedeutsamen Thematik hat Aimmune im Dezember 2021 im Journal of Allergy and Clinical Immunology Journal eine gepoolte Sicherheitsanalyse publiziert, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht veröffentlicht war (37). In diese Analyse wurden neben den im Dossier vorgelegten Studien ARC003, ARC004, ARC007 und ARC010 auch die unkontrollierte offene ARC007-Folgestudie ARC011 eingeschlossen. Das Sicherheitsprofil von AR101 war in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Laufe der Zeit. Spezifisch bedeutet dies, die Nebenwirkungen waren überwiegend mild bis moderat und ihre Häufigkeit nahm mit fortlaufender Behandlung ab (siehe (37) Abbildung 3A und B). Diese Abnahme konnte auch in der frühen Phase gezeigt werden: In der Aufdosierungsphase traten UEs jeglichen Schweregrads häufiger bei niedrigeren AR101-Dosen (3-80 mg) als bei höheren Dosen (≥ 120 mg) auf (siehe (37) Abbildung 3B).</p> <p>Das IQWiG zitiert zudem für seine Bewertung der Sicherheitsaspekte die Publikation von Chu et al. 2019 (38). Diese kommt auf Basis einer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass die „verfügbaren oralen Erdnuss-Immuntherapien die allergischen und anaphylaktischen Reaktionen im Vergleich zu Vermeidung oder Placebo erheblich verstärken, obwohl sie eine wirksame Desensibilisierung bewirken“. Eine aktualisierte Meta-Analyse von 2022 mit teilweise identischen Autoren kommt allerdings zu einer neuen und positiven Bewertung: Die Immuntherapie mit Erdnuss-Allergenen führe nicht zu einer Zunahme der unerwünschten Reaktionen oder schweren Reaktionen, sondern einer kontinuierlichen Abnahme der zumeist milden Symptome im Laufe der Behandlung (39).</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechende Evidenz liege bei Kuhmilch- und Hühnereiallergie nicht vor. Begründet wird die Diskrepanz der beiden Paper durch die Autoren in Silva et al. 2022 durch den Einschluss von Studien mit höchster Qualität und der neuesten Evidenz (bis April 2021, Chu et al. nur bis Dezember 2018). Studien ohne Nahrungsmittelprovokation als Einschlusskriterium wurden ausgeschlossen, da dies zu Verzerrungen der absoluten Ereignisraten führen könnte.</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich die zunehmende Desensibilisierung auch in den akzidentellen Expositionen und den resultierenden allergischen Reaktionen. In der besagten Publikation zur gepoolten Sicherheitsanalyse wurden die Ergebnisse der akzidentellen Exposition mit Erdnuss der drei kontrollierten Studien ARC003, ARC007 und ARC010 kombiniert in drei Schritten: 1. Versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen, 2. versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergen, die eine Behandlung benötigten, und 3. versehentliche Expositionen mit Erdnuss-Allergenen, die eine Behandlung mit Adrenalin erforderten ausgewertet (siehe Tabelle IV) (37). Es zeigt sich, obwohl (wie auch vom IQWiG entsprechend bewertet) im ersten Behandlungsjahr noch kein signifikanter Unterschied in der Frequenz der versehentlichen Expositionen per se nachzuweisen ist, dennoch eine deutliche numerische Überlegenheit in Bezug auf schwerere behandlungsbedürftige versehentliche Expositionen erkennen lässt. Beispielhaft hatten in der Erhaltungsphase der Studie ARC003 3,5 % der Patienten im AR101-Arm eine versehentliche Exposition mit Erdnuss, etwa die Hälfte der Ereignisse war behandlungsbedürftig. In der Placebogruppe hatten in der Erhaltungsphase 5,1 % der Patienten eine</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>versehentliche Exposition mit Erdnuss. Alle Ereignisse waren behandlungsbedürftig und etwa 1/3 der Expositionen musste mit Adrenalin behandelt werden.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für die Therapie mit AR101 ein Nutzen im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder und eines bedeutsamen Zugewinns an Kontrolle und Schutz durch das Erreichen einer im Alltag relevanten und zweckmäßigen Desensibilisierung gegen Erdnüsse und einer erheblichen Reduktion der Symptomschwere allergischer Reaktionen auf Erdnuss. Dieser Nutzen überwiegt das insbesondere in der frühen Behandlungsphase erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, welche grundsätzlich gut behandelbar und mit überwiegender Mehrheit mild und moderat sind, und im Verlauf der Behandlung mit zunehmender Desensibilisierung in Frequenz und Intensität abnehmen. Dies spiegelt sich in den vorgelegten Studien wider und wurde aus Sicht von Aimmune in der IQWiG Dossierbewertung vor dem Hintergrund einer Desensibilisierungstherapie nicht ausreichend berücksichtigt.</p>	
<p>Die besonderen Anforderungen an die Durchführung und insbesondere die Dauer Placebo-kontrollierter Studien in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet wurden nicht in die Einschätzung zur Qualität der vorliegenden Studien miteinbezogen.</p> <p>Im Nutzendossier wurden kontrollierte Studien mit bis zu einem Jahr Dauer vorgelegt, in Zusammenhang mit der offenen Extensionsstudie ARC004 wurden die Patienten bis zu 2 Jahre behandelt. Das IQWiG</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden RCTs PALISADE (ARC003) und ARTEMIS (ARC010). Bei den Studien ARC003 und ARC010 handelt es sich jeweils um randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)</i> (kurz: Erdnussprotein) gegenüber</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erachtet im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Studiendauer von 2-3 Jahren als relevant (siehe spezifischer Teil der Stellungnahme), um langfristige Aussagen über den Behandlungseffekt treffen zu können (7, 16). Folglich sieht das IQWiG die vorgelegten Studien nur für Aussagen zu kurzzeitigen Effekten als geeignet an.</p> <p>Das IQWiG begründet seine Haltung mit den Aussagen aus den <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i>-Leitlinien von 2009 "Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases" (16). In Bezug auf die Studiendauer von 2-3 Jahren beziehen sich die besagten Leitlinien allerdings lediglich auf saisonal symptomatische inhalative bzw. Pollen-assoziierte Allergien. In Bezug auf Nahrungsmittelallergien verweist die besagte Leitlinie ausschließlich auf die DBPCFC als Goldstandard für die Diagnose und die Bewertung der Wirksamkeit sowie auf die Tatsache, dass die Verabreichung spezifischer Allergene an Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien ein hohes Risiko der Auslösung allergischer Reaktionen birgt – mit dem Rat bei den zuständigen Behörden im Einzelfall wissenschaftliche Beratung für solche klinischen Studien einzuholen. Dieser ausdrücklichen Empfehlung ist Aimmune in Bezug auf das PEI und den G-BA nachgekommen (18, 35). Die Erdnussallergie im Spezifischen wird in den Leitlinien nicht erwähnt. Bei einer Allergie auf Insektengift, welche wie die Erdnussallergie mit potenziell schweren lebensbedrohlichen Reaktionen assoziiert ist (3, 4, 10), sieht die Leitlinie es als „unethisch an, allergische Patientinnen und Patienten nur mit Placebo in der Kontrollgruppe zu behandeln“ (16). Langzeitstudien, die in der Kontrollgruppe mangels Alternativen nur</p>	<p>Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 4-55 Jahren (ARC003) bzw. im Alter von 4-17 Jahren (ARC010).</p> <p>Neben einer definierten Serumkonzentration an IgE-Antikörpern gegen Erdnuss innerhalb der letzten 12 Monate und / oder einem definierten mittleren Quaddeldurchmesser nach einem Erdnuss-Hautpricktest im Vergleich mit der Negativkontrolle wurde die Diagnose der Erdnussallergie im Rahmen einer Double-blind placebo-controlled Food Challenge (DBPCFC) bei Screening bestätigt. Einschlusskriterium waren dosislimitierende Symptome bei ≤ 100 mg Erdnussprotein in der Studie ARC003 bzw. bei ≤ 300 mg in der Studie ARC010. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den Practical-Allergy (PRACTALL)-Leitlinien.</p> <p>In der Studie ARC003 wurden 555 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 416) oder mit Placebo (N = 139) zugeteilt. Die davon relevante Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren umfasst 374 Kinder im Erdnussprotein-Arm und 125 Kinder im Placeboarm. In der Studie ARC010 wurden 175 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Erdnussprotein (N = 132) oder mit Placebo (N = 43) zugeteilt. Die mediane Behandlungsdauer insgesamt betrug in der Studie ARC003 331 bzw. 328 Tage und in der Studie ARC010 259 bzw. 257 Tage im Interventions- bzw. Kontrollarm.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Placebo-Behandlung vorsehen, werden demnach bei Hochrisiko-Allergien kritisch gesehen.</p> <p>Zusätzlich zu den beschriebenen Sachverhalten handelt es sich im hier vorliegenden Anwendungsgebiet um erdnussallergische Kinder zwischen 4 und 17 Jahren. Vor dem Hintergrund einer schweren und belastenden Erkrankung, bei der betroffene Kinder jederzeit nach Erdnuss-Kontakt lebensbedrohliche allergische Reaktionen erleiden können, sieht Aimmune die Durchführung von mehrjährigen lediglich Placebo-kontrollierten Studien an Kindern als ethisch nicht durchführbar an. Die Dauer der Studie ARC003 wurde im Rahmen des von der EMA genehmigten pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) festgelegt (32, 35).</p> <p>Gleichzeitig stimmt Aimmune dem IQWiG insofern zu, dass vor dem Hintergrund der Natur einer Desensibilisierungstherapie und einer potenziell lebenslangen Erkrankung Langzeitdaten bedeutsam und erforderlich sind. Aus diesem Grund wurde die Studie ARC004 als Folgestudie der Studie ARC003 vorgelegt. Diese Vorgehensweise wurde vom G-BA im Beratungsgespräch 2020 begrüßt (18). Zur weiteren Verbesserung der Evidenzlage und Sicherstellung des Patientennutzens hat Aimmune im Januar 2022 eine nicht-interventionelle Studie (NIS) initiiert, welche den Versorgungsalltag von mit Palforzia® behandelten Patientinnen und Patienten abbildet und patientenrelevante Endpunkte über 2 Jahre erhebt (40). Im Januar 2022 wurde der erste Patient eingeschlossen.</p>	<p>Das Dosierungsschema von Erdnussprotein unterteilt sich in eine initiale Dosisescalation von einem Tag, eine Dosissteigerungsphase (zwischen 20 und maximal 40 Wochen), bei der die Medikation täglich in 2-wöchigen Intervallen beginnend mit 3 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 mg aufdosiert wird, und eine Erhaltungsphase mit einer täglichen Dosis von 300 mg (24 bis 28 Wochen in ARC003 und 12 bis 16 Wochen in ARC010). Die Dosierung von Erdnussprotein erfolgte in beiden Studien entsprechend der Fachinformation. Während der gesamten Studiendauer mussten die Patientinnen und Patienten eine erdnussvermeidende Diät einhalten.</p> <p>Allergische Reaktionen wurden im Studienzentrum nach festgelegten Kriterien erhoben und nach Schweregrad eingestuft. Zur Behandlung von akuten allergischen Reaktionen konnten als Notfallmedikamente Antihistaminika und/oder Adrenalin, und, wenn indiziert, auch zusammen mit intravenösen Infusionen, Beta-Adrenozeptor-Agonisten, Sauerstoff und/oder Steroiden erfolgen.</p> <p>Nach Erreichen der maximalen Dauer der Erhaltungsphase wurde die Behandlung mit der Studienmedikation beendet und eine DBPCFC (Exit-DBPCFC) durchgeführt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Tolerieren von 1000 mg Erdnussprotein (in Studie ARC003 nur in Nordamerika von 600 mg Erdnussprotein) mit nicht mehr als milden Symptomen bei der Exit-DBPCFC. Darüber hinaus wurden im Studienverlauf weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Dossier über die beiden Phase-III-RCTs ARC003 und ARC010 hinaus zwei weitere Studien (ARC004 und ARC007) vorgelegt. Diese Studien werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Studie ARC004 ermöglicht als offene Verlängerungsstudie zur Studie ARC003 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie ARC007 hingegen ist zwar eine doppelblinde, in Nordamerika durchgeführte und placebokontrollierte RCT, in die Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit IgE-vermittelter Erdnussallergie eingeschlossen wurden, jedoch befanden sich die eingeschlossenen Patienten nach Abschluss der Aufdosierung nur zwei Wochen in der Erhaltungsphase. Darüber hinaus sind die mediane und mittlere Behandlungsdauer in Studie ARC007 mit weniger als 6 Monaten zu kurz, um Aussagen über Effekte einer Immuntherapie mit Erdnussprotein im Rahmen der Nutzenbewertung zu erlauben.</p> <p>Insgesamt werden somit für die Nutzenbewertung Auswertungen der beiden Studien ARC003 und ARC010 herangezogen. Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Unterschiede sind jedoch nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metaanalytisch zusammengefasst werden können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ungeachtet dessen ergibt sich aufgrund des hohen Anteils der Studienabbrecher und den daraus resultierenden fehlenden Werten bei den im Rahmen der Exit-DBPCFC erhobenen Endpunkte, sowie den möglicherweise unvollständigen Beobachtungen der UE-Endpunkte bei einem Teil der Studienteilnehmenden ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse. So brachen 21,5 % vs. 8,1 % (ARC003) bzw. 19,7 % vs. 7,0 % (ARC010) der Studienteilnehmer die Studie vorzeitig ab, und die jeweiligen Endpunkte wurden nicht bis zum Studienende weiterbeobachtet. In der Metaanalyse wurde aus diesem Grund für die UE-Endpunkte eine methodische Anpassung der Varianz vorgenommen, so dass insgesamt für diese Endpunkte dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Bei den Endpunkten, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden, besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotential. Besonders bei Effekten zugunsten der Intervention ist die mögliche Verzerrung in Richtung eines Vorteils für die Intervention zu beachten.</p> <p>Darüber hinaus liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, 17	<p>Anmerkung: <i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune weist auf den im allgemeinen Teil der Stellungnahme aufgeführten Sachverhalt hin, dass patientenrelevante und für die Indikation zentrale Endpunkte nicht eingeschlossen wurden. Dies bezieht sich insbesondere auf die DBPCFC und die entsprechend assoziierten Endpunkte zur Anhebung der Toleranzschwelle, zur Reduktion der Symptomschwere sowie dem Erreichen der Symptomfreiheit nach Kontakt mit Erdnussprotein. Die vom IQWiG dargelegte Bewertung basiert daher nicht auf der gesamten relevanten Evidenz im Anwendungsgebiet.</p>	s. Kommentierung S. 58 ff.
3, 22 sowie 7, 19	<p>Anmerkung: <i>„Für langfristige Aussagen, auch zur Nachhaltigkeit von Effekten, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch eine Studiendauer von 2 bis 3 Jahren erforderlich.“</i></p> <p><i>„Auf Basis der vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten möglich.“</i></p>	[...] Es liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzeffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune weist auf den im allgemeinen Teil der Stellungnahme aufgeführten Sachverhalt hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet einer potenziell schweren lebensbedrohlichen Erkrankung eine mehrjährige Placebo-kontrollierte Studie an Kindern als nicht durchführbar angesehen wird. Gleichzeitig sieht Aimmune vor dem Hintergrund einer potenziell lebenslangen Erkrankung unkontrollierte Langzeitdaten ebenfalls als bedeutsam an. Aus diesem Grund wurde die Studie ARC004 als Folgestudie der Studie ARC003 vorgelegt. Diese Vorgehensweise wurde vom G-BA im Beratungsgespräch 2020 begrüßt (18). Zur weiteren Verbesserung der Evidenzlage und Sicherstellung des Patientennutzens hat Aimmune im Januar 2022 eine nicht-interventionelle Studie (NIS) initiiert, welche den Versorgungsalltag von mit Palforzia® behandelten Patientinnen und Patienten abbildet und patientenrelevante Endpunkte über 2 Jahre erhebt (40). Im Januar 2022 wurde der erste Patient eingeschlossen.</p>	<p>schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5, 1 und 29, 7 und 29, 11	<p>Anmerkung: <i>„Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben. Allerdings bildet die DBPCFC keine Alltagssituation ab, sodass deren Ausgang keine Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition erlaubt. Somit wird auch der vom pU posthoc definierte Endpunkt Symptomfreiheit (definiert als keine Symptome bis zur einer maximal getesteten Dosis von 1000 mg Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC) nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im außerklinischen Verlauf angesehen.“</i></p> <p><i>„Im Alltag ist eine versehentliche Erdnussexposition allerdings zu jeglichem Zeitpunkt möglich, unabhängig davon, ob z. B. eine akute Erkrankung besteht.“</i></p> <p><i>„Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben [36,37]. Allerdings bildet die DBPCFC keine Alltagssituation ab, sodass deren Ausgang keine Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition erlaubt [36]. Im</i></p>	<p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARCO03 und ARCO10 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARCO03 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARCO10 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Alltag können verschiedene Parameter (Co-Faktoren), wie z. B. Duschen, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität oder akute Erkrankungen Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben [36,38,39]. Diese Co-Faktoren sind teils veränderbar / vermeidbar (wie Alkoholkonsum, sportliche Aktivität), teils nicht veränderbar / vermeidbar (wie Infekte) und führen dazu, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenspiel der Faktoren im Alltag auf wesentlich geringere Erdnussmengen als in der Provokationstestung reagieren können. Auch wenn eine Menge von 1000 mg Erdnussprotein in Anbetracht der durchschnittlichen Mengen bei versehentlichen Erdnussexpositionen im Alltag (es gibt Angaben, dass diese bei ca. 125 mg liegen [40]) zunächst theoretisch bedeutsam erscheint, ist ein erfolgreiches Bestehen (in diesem Fall Symptombfreiheit in allen getesteten Dosen) der DBPCFC daher nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im außerklinischen Verlauf anzusehen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune weist auf den im allgemeinen Teil beschriebenen Sachverhalt zur Bedeutung der DBPCFC bei der Einschätzung des therapeutischen Effekts im vorliegenden</p>	<p>der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankung Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet hin. Um in wissenschaftlichen Studien die klinische Relevanz aufzuzeigen sowie Schwellenwerte der reaktiven Dosis zu bestimmen wird u.a. in den 2021 aktualisierten Leitlinien zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) der Einsatz von doppelblinden placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokation („double-blind placebo-controlled food challenge“, DBPCFC) empfohlen, und als Goldstandard zum Nachweis einer klinischen relevanten Allergie und der Erhebung der Wirksamkeit in klinischen Studien angesehen (3, 15, 16). Dies findet sich ebenfalls in der auch vom IQWiG zitierten CHMP-Leitlinie von 2009 „Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases“: „For food allergy the gold standard for diagnosing and as such for evaluation of treatment efficacy is the tolerated food dose in a DBPCFC.“</p> <p>Aimmune stimmt zu, dass die Reaktionsschwelle, d.h. die Dosis Erdnussprotein, bei der ein Patient allergische Symptome zeigt, intraindividuell variieren kann (20, 25, 41). Dies resultiert vor allem aus der Bandbreite an möglichen Kofaktoren und Komorbiditäten, die insbesondere bei geringen Mengen an auslösendem Erdnussallergen einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der</p>	<p>haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Obgleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptome haben können (42). Dies bedeutet, dass auch die Schwere der zukünftigen auftretenden allergischen Symptome aufgrund von Exposition mit Erdnuss grundsätzlich nicht vorhersehbar ist. Insbesondere das derzeitige Management der Erdnussallergie mit rein symptomatischer Behandlung allergischer Reaktionen etwa mit Adrenalin hat keine präventive Auswirkung auf das Auftreten zukünftiger Reaktionen. Dieser Sachverhalt trägt maßgeblich zu hohem Stress und Angstzuständen bei Betroffenen und deren Angehörigen bei (22, 23, 43).</p> <p>Eine klinisch relevante Desensibilisierung muss daher diese potenziell im Alltag auftretenden Schwankungen der individuellen Reaktionsschwelle etwa aufgrund von Kofaktoren durch einen ausreichenden Sicherheitspuffer miteinbeziehen. Diese wurden bei der Bestimmung von 1000 mg Erdnussprotein (~3-4 Erdnüsse) als relevante Schwelle und höchste Einzeldosis in der DBPCFC berücksichtigt (35):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das PEI als Rapporteur und das CHMP stimmten in wissenschaftlichen Gutachten zum Wirksamkeitsendpunkt (eingeholt vor Beginn der Studie ARC003) einer Schwelle von 1000 mg Erdnussprotein zu (34, 35). Deren Argumentation basierte auf veröffentlichter Literatur, welche auf einen 	<p>unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bereich des LOAEL (lowest observed adverse event level) für Erdnüsse von 0,25 bis 10 mg Erdnussprotein hindeutet (44). Unter der Annahme eines Worst-Case Szenarios von 10 mg, multipliziert mit einem Unsicherheitsfaktor von 10 für die Variabilität zwischen und innerhalb der Versuchspersonen und einem zweiten 10-fachen Multiplikationsfaktor aufgrund des potenziellen Schweregrades der allergischen Reaktion, ergibt sich der Wert von 1000 mg ($10 \text{ mg} \times 10 \times 10 = 1000 \text{ mg}$).</p> <p>2. In einer praxisbezogenen Beobachtungsstudie mit Erdnussallergie (MIRABEL) betrug die mediane symptomauslösende Dosis (= Median ED₅₀) für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition etwa 125 mg Erdnussprotein (25 - 75 % Quantile: 34 – 177 mg) bei 238 Patienten (45). Potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen können bereits von lediglich marginalen Mengen Erdnussprotein (< 5 mg) ausgelöst werden (45, 46).</p> <p>3. Eine randomisierte und kontrollierte Studie zum Einfluss von Kofaktoren auf die Symptom-auslösende Menge an Erdnussprotein ergab, dass Kofaktoren vor allem bei geringen Mengen an Erdnussprotein unter 100 mg zu einer</p>	<p>statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanten und substanziellen Verringerung des Schwellenwerts führen können, dieser Effekt bei zunehmender Menge allerdings stark abnimmt (42). Bei großen Mengen an Erdnussprotein über 800 mg, war kein Effekt durch Kofaktoren mehr erkennbar (42). Vor diesem Hintergrund ist die Anhebung des individuellen Desensibilisierungsniveaus auf die mittels DBPCFC getestete Dosis von 1000 mg Erdnussprotein als klinisch relevanter Schutz im Alltag anzusehen, der als äußerst robust gegenüber Co-Faktoren einzuschätzen ist.</p> <p>4. Versehentliche Expositionen durch mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel treten in der Theorie zu über 97,5 % mit weniger als 15 mg Erdnussprotein auf (11). Auf Basis einer Modellierung unter Einbezug a) der klinischen Reaktionsschwelle für Erdnussallergiker, b) der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und c) der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass das Erreichen einer Toleranzschwelle von bereits 100 mg Erdnussprotein (bzw. 300 mg als „Reaktionsschwelle“) das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion für</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erdnussallergiker, auf klinisch sinnvolle Weise statistisch nahezu komplett reduziert (11, 47-50). Dieser Zusammenhang zeigt sich zudem in einer Studie zum Zusammenhang der Symptom-auslösenden Dosis Erdnussprotein und der Anzahl akzidenteller Reaktionen in der Krankengeschichte: Patienten, die während der Provokationstestung auf geringere Erdnussmengen reagierten, hatten vor der Studie mehr und schwerere akzidentelle Expositionen erlebt als Patienten, die nur auf höhere Dosen reagierten (51).</p> <p>5. Zudem ist zu beachten, dass aufgrund der Methodik der DBPCFC ein Patient, der die 1000 mg Dosis erfolgreich toleriert hat, bereits kumulativ in den letzten 2 bis 3 Stunden etwa 8 bis 9 Erdnüsse eingenommen hat (=2043 mg, aufgrund der standardisierten Dosierungsstufen der DBPCFC: $3+10+30+100+300+600+1000 = 2043$ mg Erdnussprotein).</p> <p>Da Patienten eine erdnussvermeidende Diät leben, treten versehentliche Expositionen mit 3 bis 4 Erdnüssen (= 1000 mg) bzw. 8 bis 9 Erdnüssen (etwa 2000 mg) im Alltag nur noch mit vernachlässigbarer Wahrscheinlichkeit auf. Zudem bezieht der</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besagte relevante Schwellenwert den Einfluss möglicher Kofaktoren aus den oben genannten Gründen adäquat mit ein.</p> <p>Zu Studienbeginn entwickelten alle Patientinnen und Patienten in der DBPCFC behandlungsbedürftige dosislimitierende Symptome bei einer Exposition von 1 - 100 mg Erdnussprotein (weniger als eine halbe Erdnuss). Für die Patientinnen und Patienten ist es daher von erheblicher Bedeutung, die zu Studienende getesteteten und als klinisch bedeutsame Schwelle angesehenen 1000 mg Erdnussprotein (etwa 3-4 Erdnüsse) ohne Symptome zu vertragen.</p> <p>Da es bei jedweder Art von medikamentöser Therapie im Behandlungs- und im Kontrollarm einen Einfluss von „Kofaktoren“ wie etwa einer vorliegenden Infektion, einer Komorbidität oder anderer Ernährung geben kann, sind kontrollierte Bedingungen zur Erhebung des Behandlungseffekt indikationsübergreifend immer notwendig. Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für die Einschätzung der Desensibilisierung ein – wie vom IQWiG regelhaft gefordert – hoch kontrolliertes und standardisiertes Setting notwendig, um valide unverzerrte Aussagen über den Therapieeffekt sowie die intra- und interindividuelle Variabilität treffen zu können. In den vorgelegten Studien wird dies über die Durchführung der kontrollierten und standardisierten DBPCFC per se</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie über den Vergleich des Verum und des Kontrollarms umgesetzt. Dies wurde zudem vom G-BA im Beratungsgespräch 2020 unterstützt bzw. gefordert (18). Der G-BA beschrieb die DBPCFC als im Anwendungsgebiet „etabliertes Modell zur Simulation einer versehentlichen Nahrungsmittelprovokation, das zur Quantifizierung des Niveaus der Desensibilisierung eingesetzt wird“. Der G-BA bestätigte, dass „eine Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptomfreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant ist“. Darüber hinaus wurde die „Auswertung und Darstellung der Symptome im Dossier begrüßt“ (18).</p> <p>Bei den dargestellten Endpunkten handelt es sich nicht um ein Surrogat, sondern um die direkte Erhebung patientenrelevanter Endpunkte zur Bestimmung des Desensibilisierungsniveaus des individuellen Patienten mittels etablierter und bestmöglicher „Goldstandard“-Methodik. Die Ergebnisse müssen daher bei der Bewertung des Zusatznutzens von Palforzia® im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.</p>	
5, 25	<p>Anmerkung: <i>„Auf Basis der verfügbaren Informationen können mit Ausnahme des Endpunkts Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen trotz teilweise hohem</i></p>	<p>Insgesamt werden somit für die Nutzenbewertung Auswertungen der beiden Studien ARC003 und ARC010 herangezogen. Die Studien ARC003 und ARC010 sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein-</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verzerrungspotenzial aufgrund von selbst berechneten Sensitivitätsanalysen für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt eine reduzierte Aussagesicherheit vor, sodass hierfür maximal Hinweise ausgesprochen werden können.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune verweist auf den im allgemeinen Teil der Stellungnahme beschriebenen Sachverhalt, dass nicht alle patientenrelevanten Endpunkte bei der Dossierbewertung des IQWiG berücksichtigt worden sind. Für die nicht berücksichtigten Endpunkte zur DBPCFC sowie zu den in der Indikation relevanten Parametern der Erdnuss spezifischen IgE-Werte und des klinisch darstellbaren Quaddeldurchmessers im Pricktest ist aufgrund des im Dossier dargelegten niedrigen Verzerrungspotentials ebenfalls von einem Beleg in Bezug auf die Ergebnissicherheit auszugehen.</p>	<p>und Ausschlusskriterien als auch der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weitestgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen in der per Protokoll definierten maximal tolerierten Dosis Erdnussprotein bei Studieneinschluss, der Behandlungsdauer sowie dem Ort der Durchführung. Die Unterschiede sind jedoch nicht gravierend, sodass die beiden Studien ARC003 und ARC010 metaanalytisch zusammengefasst werden können.</p> <p>Ungeachtet dessen ergibt sich aufgrund des hohen Anteils der Studienabbrecher und den daraus resultierenden fehlenden Werten bei den im Rahmen der Exit-DBPCFC erhobenen Endpunkte, sowie den möglicherweise unvollständigen Beobachtungen der UE-Endpunkte bei einem Teil der Studienteilnehmenden ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse. So brachen 21,5 % vs. 8,1 % (ARC003) bzw. 19,7 % vs. 7,0 % (ARC010) der Studienteilnehmer die Studie vorzeitig ab, und die jeweiligen Endpunkte wurden nicht bis zum Studienende weiterbeobachtet. In der Metaanalyse wurde aus diesem Grund für die UE-Endpunkte eine methodische Anpassung der Varianz vorgenommen, so dass insgesamt für diese Endpunkte dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Bei den</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Endpunkten, die im Rahmen der Exit-DBPCFC erhoben wurden, besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotential. Besonders bei Effekten zugunsten der Intervention ist die mögliche Verzerrung in Richtung eines Vorteils für die Intervention zu beachten.
6, 7 und 31, 5	<p>Anmerkung: „Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.“</p> <p>„Aufgrund der beschriebenen grundsätzlichen Limitation bei der Datenerhebung wurde im Rahmen der Nutzenbewertung weder die Validität der beiden Instrumente noch die Eignung der eingesetzten Versionen (Eltern/Kinder) geprüft. Die Auswertungen des pU zum FAIM und FAQLQ werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p>Das IQWiG bezieht die beiden vorgelegten Instrumente <i>food allergy independent measure</i> (FAIM) und <i>food allergy related quality of life questionnaire</i> (FAQLQ) aufgrund der Limitation in der Datenerhebung nicht in die Dossierbewertung mit ein. Die beschriebenen Limitationen der Datenerhebung sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ausschließliche Erhebung zu Studienbeginn und Studienende, sowie • die unverblindete Erhebung zu Studienende. 	<p>Lebensqualität</p> <p><i>Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARCO03 und ARCO10 Auswertungen zu den Instrumenten <i>Food Allergy Independent Measure</i> (FAIM) und <i>Food Allergy Quality of Life Questionnaire</i> (FAQLQ) vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Wie im Nutzendossier dargelegt, zeigen die kontrolliert erhobenen Daten zur Lebensqualität mittels FAIM und FAQLQ, dass es unter einer Therapie mit AR101 teilweise nach etwa 1 Jahr bereits zu messbaren Verbesserungen und darüber hinaus übergreifend in keiner untersuchten Patientengruppe zu etwaigen signifikanten Verschlechterungen der Lebensqualität (etwa bedingt durch Nebenwirkungen) kommt (siehe Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9). Eine ausführliche Darstellung wird nicht erneut vorgenommen. Darüber hinaus zeigt sich bei Betrachtung der Studiendaten von ARC003 in Zusammenhang mit der 1-jährigen Nachfolgestudie eine fortschreitende Verbesserung unter der Therapie mit AR101. Die Daten der Studie ARC004 sind aufgrund der unkontrollierten Erhebung nicht in die Dossierbewertung des IQWiG eingegangen.</p> <p>Aimmune stimmt den Ausführungen des IQWiG zu, dass mehrere Erhebungszeitpunkte im Studienverlauf die Aussagekraft verbessern können. Darüber hinaus weist Aimmune allerdings darauf hin, dass auch mit lediglich einer Messung zu Studienbeginn und zu Studienende eine Aussage über die Veränderung der Lebensqualität</p>	<p>Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.</p> <p>Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf Basis der Veränderung des gemessenen Parameters bzw. Instrumenten-Scores möglich ist.</p> <p>Aimmune ist sich der Kritik der unverblindeten Erhebung des FAQLQ und des FAIM zu Studienende bewusst und erinnert transparenterweise daran, dass auch der G-BA im Beratungsgespräch 2016 auf die unverblindete Erhebung zu Studienende hingewiesen hat (19).</p> <p>Aimmune weist an dieser Stelle auf die im Dossier geschilderte Problematik bei der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien zur Erdnussallergie hin. Die Erdnussallergie (sowie andere Nahrungsmittelallergien) ist insofern einzigartig, dass es sich um eine weitgehend asymptomatische Erkrankung handelt, die nur bei Allergen-Exposition des Patienten verheerende und lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die Lebensqualität der Betroffenen wird hier nicht durch tägliche Symptome bestimmt, die eine direkte Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands durch die Patientinnen und Patienten ermöglichen würden, sondern vielmehr durch die Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf das für ihn oder sie empfundene bestehende Risiko des Auftretens einer Anaphylaxie nach Allergenkontakt (4, 22, 23, 52, 53).</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da es sich um eine rein präventive Therapie handelt und aufgrund der strikten Erdnussvermeidung der betroffenen Kinder, ist ein signifikant positiver Effekt auf die Lebensqualität demnach erst zu erwarten, wenn die Betroffenen eine für sie empfundene Desensibilisierung erleben. Bei präventiven Maßnahmen ist es sinnvoll und zweckmäßig, dass die Patientinnen und Patienten wissen, ob sie geschützt sind. Tritt bei einer präventiven Behandlung kein entsprechend zu verhinderndes Ereignis (etwa eine allergische Reaktion oder Rezidiv etc.) auf, so hat dies aufgrund der Verblindung dennoch zunächst keine spürbaren Auswirkungen auf die z. B. durch Angstzustände und Stress eingeschränkte Lebensqualität im Alltag. In den vorgelegten Studien wird dem Probanden der Therapieerfolg zwar durch die DBPCFC deutlich vermittelt, allerdings benötigen die Patientinnen und Patienten nach ihrer Entblindung Zeit, um sich an ihren neuen desensibilisierten Gesundheitszustand anzupassen und ein entsprechendes Bewusstsein zu entwickeln.</p> <p>Dies lässt sich durch den Vergleich verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien in der Literatur belegen, in welcher sich das Muster einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität in verblindeten Studien erst nach Entblindung beobachten ließ (54, 55). Im Gegensatz dazu wurden in</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer offenen kontrollierten OIT Studie signifikante Verbesserungen der Lebensqualität bereits deutlich früher zum Start der Erhaltungsphase gemessen (56).	
6, 17 und 33, 3	<p>Anmerkung: Das IQWiG beschreibt die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen und merkt an: <i>„Dabei ist maßgeblich, dass für jedes erhobene UE eine Schweregradeinteilung erfolgte.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune verweist darauf, dass jene Schweregradeinteilung in der Gesamtbetrachtung der Unerwünschten Ereignisse insbesondere im Kontext einer Desensibilisierungstherapie vom IQWiG nicht hinreichend berücksichtigt wurde. Der Sachverhalt wurde im allgemeinen Teil der Stellungnahme ausführlich dargestellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
7, 37	Anmerkung: <i>„Ob die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.“</i>	Darüber hinaus liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzzeiteffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune verweist auf die im allgemeinen Teil der Stellungnahme beschriebenen Sachverhalte zur Bedeutung und Eignung der DBPCFC und der erhobenen Schwellenwerte sowie der Studiendauer für betroffene Kinder im Anwendungsgebiet. In der Literatur zeigen Studien zu oralen Immuntherapien bei Erdnussallergie sowie Modellierungen, dass die Anhebung des Desensibilisierungsniveaus das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss klinisch relevant senkt (11, 39, 47-50). Versehentliche Expositionen mit Erdnuss können im Alltag auftreten, aufgrund der strikten Vermeidung erlauben diese allerdings vermutlich erst bei längerer Beobachtung signifikante Aussagen. Eine über ein Jahr hinausgehende Placebo-Behandlung als Kontrolle wird in der vorliegenden Indikation und gleichzeitig in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet allerdings kritisch gesehen (16).</p>	<p>schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p>
9, 16	<p>Anmerkung: „Für langfristige Aussagen, auch zur Nachhaltigkeit von Effekten, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch eine Studiendauer von 2 bis 3 Jahren erforderlich [3].“</p> <p>Wobei: [3] EMA. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. 2008 URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-</p>	<p>Darüber hinaus liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aimmune verweist auf den im allgemeinen Teil der Stellungnahme beschriebenen Sachverhalt: Das IQWiG belegt die Anforderungen an klinische Studien im Anwendungsgebiet mit Aussagen aus den CHMP-Leitlinien zu klinischen Studien zu Immuntherapien von 2009 (16). In Bezug auf die Studiendauer von 2-3 Jahren beziehen sich die besagten Leitlinien allerdings lediglich auf saisonal symptomatisch inhalative bzw. Pollen-assoziierte Allergien. In Bezug auf Nahrungsmittelallergien verweist die besagte Leitlinie ausschließlich auf den Aspekt, dass die DBPCFC als Goldstandard für die Diagnose und die Bewertung der Wirksamkeit anzusehen ist sowie auf die Tatsache, dass die Verabreichung spezifischer Allergene an Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien ein hohes Risiko der Auslösung allergischer Reaktionen mit sich bringt. Die Erdnussallergie im spezifischen wird nicht erwähnt. Bei einer Allergie auf Insektengift, welche wie die Erdnussallergie mit potenziell schweren lebensbedrohlichen Reaktionen assoziiert ist, sieht die Leitlinie es als „unethisch an, allergische Patientinnen und Patienten</p>	<p>Kurzzeiteffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nur mit Placebo in der Kontrollgruppe zu behandeln“ (3, 10, 16, 57, 58).	
11, 30	<p>Anmerkung: <i>„Aussagen zu nachhaltigen Effekten sind über die Studie ARCO04 in Kombination mit der Studie ARCO03 nicht möglich. Die Studie ARCO04 wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune verweist auf den bereits im allgemeinen Teil der Stellungnahme beschriebenen Sachverhalt in Bezug auf die Studiendauer. Vor dem Hintergrund einer Desensibilisierungstherapie und einer potenziell lebenslangen Erkrankung sieht Aimmune Langzeitdaten ebenfalls als bedeutsam an, wenngleich die Erhebung langfristiger verblindeter Daten aus den genannten Gründen als kritisch angesehen wird (16, 35). Aus diesem Grund wurde die bis zu 1-jährige Studie ARCO04 als Folgestudie der ebenfalls etwa 1-jährigen Studie ARCO03 vorgelegt. Diese Vorgehensweise wurde vom G-BA im Beratungsgespräch 2020 begrüßt (18).</p> <p>Aimmune sieht trotz unkontrollierter Daten die Studie ARCO04 vor dem Hintergrund der Bedeutung von Langzeitdaten als mindestens</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Dossier über die beiden Phase-III-RCTs ARCO03 und ARCO10 hinaus zwei weitere Studien (ARCO04 und ARCO07) vorgelegt. Diese Studien werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Studie ARCO04 ermöglicht als offene Verlängerungsstudie zur Studie ARCO03 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie ARCO07 hingegen ist zwar eine doppelblinde, in Nordamerika durchgeführte und placebokontrollierte RCT, in die Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren mit IgE-vermittelter Erdnussallergie eingeschlossen wurden, jedoch befanden sich die eingeschlossenen Patienten nach Abschluss der Aufdosierung nur zwei Wochen in der Erhaltungsphase. Darüber hinaus sind die mediane und mittlere Behandlungsdauer in Studie ARCO07 mit weniger als 6 Monaten zu kurz, um Aussagen über Effekte einer Immuntherapie mit Erdnussprotein im Rahmen der Nutzenbewertung zu erlauben.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	supportiv an. Das Verzerrungspotential der Studie ARC004 insbesondere in Bezug auf die kleine Patientenzahl wurde als hoch eingestuft. Zur weiteren Verbesserung der Evidenzlage und Sicherstellung des Patientennutzens hat Aimmune im Januar 2022 eine nicht-interventionelle Studie (NIS) initiiert, welche den Versorgungsalltag von mit Palforzia® behandelten Patienten abbildet und patientenrelevante Endpunkte über 2 Jahre erhebt (40). Im Januar 2022 wurde der erste Patient eingeschlossen.	
28, 6	<p>Anmerkung: <i>„Allerdings besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein enger Zusammenhang zwischen Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten, da AR101 ein standardisiertes Erdnusspulver ist, also selbst das Allergen darstellt, durch dessen Gabe eine Desensibilisierung angestrebt wird.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune stimmt zu und verweist auf die im allgemeinen Teil der Stellungnahme dargestellten Ausführungen.</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
28, 28	<p>Anmerkung: „Bei der Interpretation der Ergebnisse ist des Weiteren zu beachten, dass aus dem Dossier des pU nicht eindeutig hervorgeht, ob allergische Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen in die Auswertungen zu Nebenwirkungen eingehen (z. B. in die systemischen allergischen Reaktionen).“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune verweist auf die Angaben im Dossier und in den jeweiligen bereits eingereichten Studienprotokollen. Unerwünschte Ereignisse, die in Verbindung mit versehentlicher Exposition mit Nahrungsmittelallergenen stehen, wurden auf einem separaten Formblatt erhoben (case report form for accidental food allergen exposure). Dabei gab es keine Doppelerhebungen mit Ausnahme von schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SAE):</p> <p>“If the accidental food ingestion safety event meets the definition of a serious adverse event, as defined below (Section 7.4.2), the AE/SAE form will be completed as well.” Protokoll ARC003, Abschnitt 7.3 (59)</p>	<p>Morbidität</p> <p><i>Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studiervisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.
31, 31	<p>Anmerkung: „Der pU gibt nicht an, welche UEs genau in den Auswertungen zu UEs ohne Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung unberücksichtigt bleiben.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellen allergische Reaktionen Manifestationen der Grunderkrankung dar. Für die vom G-BA regelhaft in der Dossievorlage sowie im Beratungsgespräch 2020 geforderte Darstellung der UEs ohne Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankung wurden alle im entsprechenden Case Report als allergischen Reaktionen gekennzeichneten Unerwünschten Ereignisse ausgeschlossen (siehe Case Report Forms im Appendix 16.1.2 der jeweiligen Studie) (18). Berücksichtigt bleiben entsprechend alle Unerwünschten Ereignisse, die nicht als allergische Reaktionen gekennzeichnet wurden.</p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
32, 8	<p>Anmerkung: <i>„In der vorliegenden Datensituation sind jedoch gemäß Angabe der Patientinnen und Patienten wenige allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen aufgetreten. Zudem ist unklar, ob diese in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen eingehen (siehe oben).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Versehentliche Expositionen mit Erdnuss oder anderen Nahrungsmittelallergenen wurden als Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse auf einem separaten CRF erhoben (<i>case report for accidental exposure to food allergen</i>). Im Vergleich zu den Unerwünschten Ereignissen traten nur wenige allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen auf. Bei der Darstellung aller unerwünschten Ereignisse wurden diese Ereignisse miteinbezogen.</p>	<p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>
33, 13	<p>Anmerkung: <i>„Bei der vorgelegten Operationalisierung gehen Ereignisse jedoch nur dann in die Auswertung ein, wenn die Ärztin / der Arzt eine entsprechende Kennzeichnung im Fallberichtsformular vornimmt. Der Endpunkt allergische Reaktionen wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Stattdessen werden spezifische UEs, die sich aus den Häufigkeiten ergeben, und die nicht</i></p>	<p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>durch eine durch die Ärztin/ den Arzt vorgenommene Kennzeichnung „allergische Reaktion“ eingegrenzt sind, dargestellt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Erhebung allergischer Reaktionen nach Einnahme der Studienmedikation maßgeblich zur Einschätzung des Nebenwirkungsprofils. Es ist aufgrund der Natur der Erkrankung und des Therapie-Allergens nicht davon auszugehen, dass weitere, nicht-allergische Nebenwirkungen während der Therapie auftreten. Dies wird durch die Analyse von UEs ohne allergische Reaktionen bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10 im Modul 4A). Aimmune sieht den Endpunkt allergische Reaktionen als bedeutsam an, um die Sicherheit der Therapie per se und die Verbesserung der Nebenwirkungsprofils im Laufe der Therapie einzuschätzen. Der entsprechende Sachverhalt ist im allgemeinen Teil der Stellungnahme weiter ausgeführt. Die notwendige Kennzeichnung des UE durch die Ärztin / den Arztes als allergische Reaktionen wird nicht als hinreichender Grund angesehen, die Ergebnisse von der Auswertung auszuschließen.</p>	

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
42, 10	<p>Anmerkung: „Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von AR101.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aimmune stimmt zu, dass die besagten UEs nach SOC und PT einen statistisch signifikanten Nachteil für AR101 zeigen. Gleichzeitig verweist Aimmune auf den im allgemeinen Teil der Stellungnahme beschriebenen Sachverhalt zu der Kontextualisierung von Unerwünschten Ereignissen in einer Desensibilisierungstherapie. Die o.g. aufgetretenen Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT waren zum Großteil mild und moderat und nahmen im Laufe der Behandlung in Frequenz und Schwere ab. Seltene schwere UEs traten ausschließlich in der frühen Behandlungsphase vor der Erhaltungsphase auf (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 im Anhang).</p>	<p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
40, 28 „k“	<p>Anmerkung: „Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm in Modul 4 A (47 bzw. 52). Für die Analyse mit 52 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm resultiert $RR = 34,74 [2,19; 551,03]$.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom IQWiG identifizierte Diskrepanz der Werte im Modul 4A resultiert aus der Definition des Endpunkts.</p> <p>Wenige Patienten aus dem AR101-Arm hatten in der Exit-DBPCFC eine maximale Symptomschwere nach Erdnussprovokation von „0 = keine“ und nach Haferprovokation von „1 = mild“.</p> <p>Diesen Patienten wurde folgerichtig bei der Betrachtung der „maximalen Symptomschwere in der Exit-DBPCFC <u>insgesamt</u>“ der Schweregrad „mild“ zugeordnet (im o.g. Beispiel führt dies zu der Zahl „47“). Wird allerdings das „Erreichen von Symptomfreiheit nach <u>Erdnussprovokation</u>“ betrachtet, so erhalten die o.g. Patienten den maximalen Schweregrad „0 = keine“, da die milden Symptome nur in der Haferprovokation auftraten. Bei dieser rein auf Erdnuss basierenden Betrachtung ergibt sich die Anzahl von „52 Patienten“.</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unabhängig vom Einschluss der besagten 5 Ereignisse zeigen die Ergebnisse eine signifikante und erhebliche Verbesserung der Symptomschwere nach erdnussbedingten allergischen Reaktionen.	

Literaturverzeichnis

1. NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Palforzia for treating peanut allergy in children and young people - Recommendation*. 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta769> [Access date: 25.01.2022].
2. HAS. *PALFORZIA - Première évaluation*. 2022.
3. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. *Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies*. Allergol Select. 2021;5:195-243.
4. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. *The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review*. Allergy. 2021;76(5):1367-84.
5. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):41-58.
6. G-BA. *Übersicht Nutzenbewertungsverfahren AR101 - Eintrag G-BA Website*. 2021; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/> [Access date: 25.01.2022].
7. IQWiG. *Nutzenbewertung IQWiG zu AR101*. 2022.
8. Lieberman J. *Severity of Peanut Allergy and the Unmet Gaps in Care: A Call to Action*. Am J Manag Care. 2018;24:S412-S8.
9. Trendelenburg V, Blümchen K, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Suboptimal care of peanut allergic children in Germany concerning professional dietary advice and the supply of self-injectable epinephrine*. Clinical and Translational Allergy. 2013;3(3):P38.
10. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. *Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry*. Allergy. 2018;73(6):1322-30.
11. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. *Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products*. International Food Risk Analysis Journal. 2013.
12. Remington BC. *Risk assessment of trace and undeclared allergens in processed foods*. 2013.
13. The European Parliament and the Council of the European Union. *Regulation (EU) No 1169/2011 of the European parliament and of the council*. Official Journal of the European Union. 2011.
14. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, van Duijn G, de Zeeuw-Brouwer ML, Versluis A, et al. *Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients*. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(3):865-75.
15. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. *Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report*. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1260-74.

16. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases*. 2008.
17. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. *White paper peanut allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics*. Allergo Journal International. 2021;30(8):270-81.
18. G-BA. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-309*. 2020.
19. G-BA. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-119*. 2016.
20. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. *Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry*. Allergol Select. 2017;1(1):21-7.
21. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. *Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry*. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1128-37 e1.
22. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. *Studie Allergy to Peanuts impacting Emotions And Life (APPEAL)*. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2020.
23. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. *APPEAL (Allergy to Peanuts Impacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2).
24. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. *Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis*. Front Immunol. 2017;8:1193.
25. Niggemann B, Beyer K. *Factors augmenting allergic reactions*. Allergy. 2014;69(12):1582-7.
26. Muraro A, Sublett JW, Haselkorn T, Nilsson C, Casale TB. *Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review*. Clin Transl Allergy. 2021;11(8):e12064.
27. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. *Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy*. Clin Transl Allergy. 2015;5:16.
28. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. *Accidental ingestions in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(2):466-72.
29. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. *The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review*. Allergy. 2019;74(6):1063-80.
30. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. *Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children*. Pediatrics. 1998;102(1):e6.
31. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. *The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE*. J Pediatr. 2000;137(6):749-55.

32. CHMP. *Palforzia - European public assessment report*. 2020.
33. PEI. *Erstes spezifisches Immuntherapeutikum gegen Nahrungsmittelallergie in Europa zur Zulassung empfohlen*. 2020;<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201026-immuntherapeutikum-gegen-nahrungsmittelallergie-europa-zulassung-empfohlen.html;jsessionid=D9419FCEEE1ACA7E601D15D4102FE740.intranet232> [Access date: 25.01.2022].
34. PEI. *Minutes of PEI Scientific Advice Meeting on CPA*. 2014.
35. CHMP. *Scientific Advice AR101*. In: EMA/CHMP/SAWP/365148/2017, editor. 2017.
36. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. *The natural history of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(2):367-74.
37. Brown KR, Baker J, Vereda A, Beyer K, Burks AW, du Toit G, et al. *Safety of Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Five Phase 3 Trials*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021.
38. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, et al. *Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety*. The Lancet. 2019;393(10187):2222-32.
39. de Silva D, Rodriguez Del Rio P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Wegrzyn A, et al. *Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis*. Allergy. 2022.
40. Aimmune Therapeutics. *Observational Study Protocol - A Prospective Non-Interventional Study of Palforzia® in Children Aged 4-17 with Confirmed Peanut Allergy [abstract]*. 2021;Version 1.1.
41. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Nilsson C. *Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible*. PLoS One. 2013;8(1):e53465.
42. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. *Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study*. J Allergy Clin Immunol. 2019.
43. Lange L. *Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy*. Allergo J Int. 2014;23(7):252-60.
44. FDA Threshold Working Group. *Approaches to Establish Thresholds for Major Food Allergens and for Gluten in Food* 2006.
45. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. *Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life*. Clin Exp Allergy. 2016;46(4):610-20.
46. Shaker M, Greenhawt M. *Peanut allergy: Burden of illness*. Allergy Asthma Proc. 2019;40(5):290-4.
47. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. *Quantitative risk assessment relating to adventitious presence of allergens in food: a probabilistic model applied to peanut in chocolate*. Risk Anal. 2010;30(1):7-19.

48. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. *Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):762-72.
49. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. *Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):457-65 e4.
50. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. *The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy*. *Adv Ther*. 2021;38(8):4321-32.
51. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. *Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy*. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):390-8.
52. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. *The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers*. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(2).
53. Blackman AC, Anagnostou A. *Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy*. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
54. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. *Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):216-24 e1.
55. DunnGalvin A, McMahon A, Ponsonby A-L, Hsiao K-C, Tang MLK. *The longitudinal impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) on health related quality of life (HRQL)*. 2017.
56. Epstein Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;7(2):429-36 e2.
57. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. *Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland*. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(21):367-75.
58. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, et al. *Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies*. *Allergo J Int*. 2015;24:256-93.
59. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Protocol*. 2016.
60. Aimmune Therapeutics. *ARC003 Clinical Study Report*. 2015.
61. Aimmune Therapeutics. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - AR101, entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®)* 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/> [Access date: 25.01.2022].
62. Aimmune Therapeutics. *ARC010 Clinical Study Report*. 2019.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Datum	4. Februar 2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)/Palforzia®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) vertreten durch Prof. Dr. Margitta Worm, Präsidentin DGAKI, Leitung Allergologie und Immunologie Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann, 1. Vizepräsident, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Kinderzentrum des Evangelischen Klinikums Bethel, Universitätsklinikum Bielefeld

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>im Folgenden möchten wir als Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Stellung beziehen zu der Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich Palforzia®.</p> <p>Die Erdnussallergie ist eine besonders schwere Form einer Nahrungsmittelallergie und betrifft Kinder bereits in jungen Jahren mit meist lebenslang anhaltender Erkrankung (1). Eine zugelassene Therapie für die Erdnussallergie ist nicht verfügbar. Der derzeitige Versorgungsstandard beschränkt sich daher auf eine strikte Erdnussvermeidung und die rein symptomatische Behandlung der allergischen Reaktionen nach akzidenteller Exposition mit Erdnuss.</p> <p>Im Vergleich zu anderen Nahrungsmittelallergien stellt die Erdnussallergie eine besonders schwerwiegende Erkrankung und für betroffene Kinder und deren Familien eine komplexe und besonders belastende Situation dar (2-5). Der versehentliche Kontakt zu kleinsten Mengen an Erdnuss kann zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (6, 7). Diese akzidentellen Expositionen treten im Alltag trotz strikter Erdnussvermeidung auf, eine aktive Erdnussvermeidung bietet demnach keinen ausreichenden Schutz (2, 3, 8-10). Betroffene Kinder und deren Familien leben dementsprechend unter der ständigen Angst, eine unvorhergesehene potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktion zu erleiden. Dies stellt eine hohe Belastung dar und führt zu drastischen Einschränkungen des Alltags und der sozialen Aktivitäten (5, 11-14). Ein</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zentrales Therapieziel und gleichzeitig der Wunsch gleichwohl der jungen Patientinnen und Patienten wie deren Eltern ist daher, im Alltag vor diesen allergischen Reaktionen nach versehentlichen Expositionen besser geschützt und damit weniger im Alltagsleben eingeschränkt zu sein (15). Die Fortsetzung der Erdnuss-vermeidenden Diät wird dabei von den Betroffenen toleriert, die tatsächliche Aufnahme von Erdnuss bzw. erdnusshaltigen Lebensmitteln in die Ernährung ist von untergeordneter Bedeutung (15).</p> <p>Da es für die Behandlung einer Erdnussallergie bisher kein zugelassenes standardisiertes und Placebo-kontrolliert untersuchtes Therapie-Allergen gab, wurden bereits Desensibilisierungsversuche mit nicht standardisierten Erdnuss-Allergenen bzw. Erdnuss-Extrakten durchgeführt (16-18). Aufgrund des hohen allergenen Potenzials der Erdnuss sowie der immunogenen Schwankungen aufgrund der Prozessierung von Erdnussprodukten haben diese Therapieansätze allerdings zu erheblichen Sicherheitsbedenken geführt (17, 18). Deswegen ist aus Sicht der Fachgesellschaft es notwendig standardisierte, qualitätsgeprüfte und evidenzbasierte Therapien für die Erdnussallergie zu haben, um Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten zu gewährleisten.</p> <p>Dieser ungedeckte und hohe therapeutische Bedarf wird nun aus unserer Sicht mit Palforzia® erfolgreich adressiert.</p> <p>Gleichzeitig ist die Behandlung von Erdnussallergie-Patienten in Form einer Desensibilisierung grundsätzlich komplex. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zurecht festgestellt, dass das Nebenwirkungsprofil</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Palforzia® im Vergleich zur Kontrollgruppe für die Patienten benachteiligt ist. Aus klinischer Sicht können wir bestätigen, dass eine Desensibilisierungstherapie für den Patienten nicht einfach ist. Gerade zu Beginn können nach der Exposition mit dem Therapie-Allergen allergische Symptome auftreten. Diese Nebenwirkungen sind aber größtenteils mild oder moderat und nehmen im Verlauf der Therapie kontinuierlich an Häufigkeit und Schwere weiter ab. Diese Art von Nebenwirkungen werden zudem bei der Einnahme erwartet, können gut kommuniziert werden und sind daher gut beherrschbar (19, 20). Aufgewogen werden diese unerwünschten Wirkungen vom dem langfristigen Nutzen der Therapie mit Palforzia®, d.i. eine relevante Desensibilisierung, die die Kinder im Alltag vor potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition schützt. Dieser Nutzen überwiegt nach unserer Einschätzung und klinischen Erfahrung sehr deutlich die unter der Therapie von Palforzia® auftretenden Nebenwirkungen. Unbenommen hiervon sollte aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Therapie vor jeder Behandlung eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen (8).</p> <p>Die Nahrungsmittelprovokation DBPCFC hat Limitationen, ist dennoch die einzige valide Methode, um die Effektivität einer Desensibilisierung in klinischen Studien nachzuweisen.</p> <p>Die Kritik durch das IQWiG an der Nahrungsmittelprovokation DBPCFC (double-blind placebo-controlled food challenge) als Endpunkt ist nachvollziehbar. Die Provokationstestung in einer DBPCFC findet mit Erdnusspulver unter standardisierten Bedingungen statt, sodass der</p>	<p><i>Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einfluss eventueller Co-Faktoren - wie IQWiG angeführt - bei der Untersuchung einer "realen Exposition" mit Erdnuss weitestgehend ausgeschlossen wird (8, 21). Diese Co-Faktoren (etwa Schlafmangel, Anstrengung, Infektionen oder Asthma) treten im Alltag natürlich unausweichlich auf und führen zu individuell und temporär unterschiedlicher Beeinflussung des Schwellenwertes, bei dem es nach einer versehentlichen Exposition zu klinischen Symptomen kommt (2, 3, 22, 23). Das IQWiG schlussfolgert, dass der in der DBPCFC erhobene Schwellenwert lediglich ein Surrogat für die im Alltag auftretenden allergischen Reaktionen sei, und dass dementsprechend die Messung der allergischen Reaktionen nach akzidenteller Expositionen der einzige relevante Wirksamkeitsendpunkt sei.</p> <p>Dagegen spricht, dass für evidenzbasierte Aussagen über die Wirksamkeit einer Intervention immer zunächst kontrollierte Studien mit entsprechenden standardisierte Endpunkten erforderlich sind. Die DBPCFC stellt die einzig verfügbare und anerkannte Methode dar, um in klinischen Studien zu Immuntherapien bei Nahrungsmittelallergien die klinisch relevante Wirksamkeit zu beurteilen (21, 24).</p> <p>Eine alternative Möglichkeit wäre eine Real-Life Studie, welche über einen langen Zeitraum versehentliche Expositionen mit Erdnuss Spuren und die darauffolgenden symptomatischen Reaktionen untersucht. Dieses Vorgehen wird laut Aussage des IQWiG bevorzugt. Unsere Fachgesellschaft gibt zu bedenken, dass eine solche Erhebung mit erheblicher Unsicherheit behaftet und für evidenzbasierte kontrollierte klinische Studien als Zielgröße nicht realistisch ist. Betroffene Kinder und</p>	<p>den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deren Angehörige können eine im Alltag aufgetretene Reaktion häufig nicht einem spezifischen auslösenden Allergen eindeutig zuordnen. Viele von einer Erdnussallergie betroffene Patienten leiden an weiteren Allergien gegen eine Vielzahl von Nahrungsmitteln, weshalb eine spezifische Identifikation des Auslösers einer allergischen Reaktion häufig nicht möglich ist. Zudem ist nicht klar, ob eine erkannte Exposition mit Erdnuss aufgrund einer unzureichenden Desensibilisierung oder einer unzureichenden Erdnussvermeidung als solche beobachtet wird. Darüber hinaus ist die Erhebung grundsätzlich nur retrospektiv möglich. Folglich können die in verschiedenen Beobachtungsstudien ermittelten Angaben zu akzidentellen Expositionen mit erdnussallergischen Kindern stark schwanken (25-30). Deswegen ist unsere Einschätzung hier sehr klar: Die DBPCFC ist der Goldstandard für den Nachweis einer klinisch relevanten Allergie und ist die einzige verfügbare aussagekräftige standardisierte und kontrollierte Methode zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit in einer Desensibilisierungstherapie (8, 24).</p> <p>Um den mittels DBPCFC erhobenen erreichten Schwellenwert an Erdnussprotein mit einer Reduktion des Risikos für allergische Reaktionen im Alltag zu korrelieren, wurden verschiedene Modelle berechnet. Aus klinischer Sicht führt eine Erhöhung der Toleranzschwelle selbst um geringe Mengen bereits zu einer deutlichen Verbesserung für die Patientinnen und Patienten. Unter Einbezug der ermittelten Reaktionsschwelle, der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und der Menge an Erdnussproteinen im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein in einer DBPCFC das alltägliche Risiko einer</p>	<p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankung Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptombefreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtetem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss um über 95 % reduziert (31-35).</p> <p>Die in den Palforzia®-Studien erhobene primäre klinisch relevante Toleranzschwelle betrug 1000 mg Erdnussprotein, entsprechend der Proteinmenge in etwa 3 bis 4 Erdnüssen. Wichtig ist hier auch die Betrachtung der kumulativen Dosis, da die Patienten mit dem erfolgreichen Tolerieren der Einzeldosis von 1000 mg kumulativ über die letzten 2 - 3 h der DBPCFC bereits etwa 2000 mg Erdnussprotein eingenommen haben (21). Diese Relevanzschwelle liegt aus unserer Sicht deutlich über der im Alltag relevanten minimalen klinisch relevanten Schwelle an Erdnussprotein und ist somit als patienten-relevanter Endpunkt in die Bewertung miteinzubeziehen. Zunächst liegt der Wert mit ausreichendem Sicherheitsabstand über den o.g. über Modellierungen bestimmten klinisch relevanten Schwellenwerten. Darüber hinaus ist ein ausreichender Sicherheitsabstand zu der die typischen Symptome auslösenden Dosis Erdnussprotein mit einbezogen. Die mediane symptomauslösende Dosis für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition wurde mit etwa 125 mg Erdnussprotein bestimmt (7). Des Weiteren ist bei diesen hohen Mengen Erdnussprotein von 1000 mg als Einzeldosis der Einfluss von Co-Faktoren wahrscheinlich nebensächlich. Es konnte gezeigt werden, dass Co-Faktoren besonders bei geringen Mengen an Erdnussprotein einen großen Effekt haben können, dieser allerdings bei zunehmender Menge an Erdnussprotein stark abnimmt (36). Bei der recht großen Mengen an Erdnussprotein von 1000 mg war kein Einfluss durch die beiden in der kontrollierten Studie</p>	<p>Obgleich bezüglich der Symptombefreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhobenen Co-Faktoren <i>körperliche Anstrengung (exercise)</i> und <i>Schlafentzug (sleep deprivation)</i> mehr messbar (36).</p> <p>Langzeitdaten sind bei einer Allergen-Immuntherapie wichtig. Mehrjährige Placebo-kontrollierte Studien bei Kindern mit Erdnussallergie sind allerdings ethisch schwerlich vertretbar.</p> <p>Die DGAKI stimmt dem IQWiG zu, dass für eine evidenz- und qualitätsbasierte Therapie grundsätzlich Langzeitstudien wichtig sind. Insbesondere vor dem Hintergrund einer lebenslangen Erkrankung und einer potenziellen Dauertherapie sollten langfristige Daten von Patienten unter Palforzia®-Behandlung erhoben werden. Gleichzeitig ist aus unserer Sicht eine Placebo-kontrollierte Studie an erdnussallergischen Kindern über die vom IQWiG geforderte Länge von 2-3 Jahren aus mehreren Gründen nicht durchführbar. Die Erdnussallergie ist eine gefährlich und sogar potenziell tödliche Erkrankung, weshalb eine Verblindung für die Kontrollgruppe über einen so langen Zeitraum ethisch nicht vertretbar ist. Zudem musste die Dauer der pädiatrischen Studien vor Initiierung in einem PIP (paediatric investigan plan) festgelegt und dieser musste vom PDCO (Paediatric Committee) der EMA zugestimmt werden (24). Aus Sicht der DGAKI ist die Auswertung der bereits vorliegenden Studiendaten aus bis zu 2 Jahren Behandlungszeit (2. Jahr offene Folgestudie), einer erneuten sehr langen verblindeten Studie daher uneingeschränkt vorzuziehen.</p>	<p>signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>[...] Es liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzeiteffekten einer Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt sieht die DGAKI durch die Zulassung und den Markteintritt von Palforzia® einen bedeutsamen Gewinn für die Versorgung von Kindern mit Erdnussallergie. Hier wird ein hoher medizinischer Bedarf erfüllt. Der Zugewinn an Kontrolle und Schutz im Alltag wird durch das natürliche Risiko vorhersehbarer, behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung mit Palforzia abnehmen, nicht in Frage gestellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGAKI vertreten durch Prof. Dr. med. Margitta Worm und Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Bewertung der Schwellenwerte DBPCFC</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz der Schwellenwerte der DBPCFC als klinisch relevanter Endpunkt</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung: fehlende Verfügbarkeit einer standardisierten evidenzbasierten Therapie zur Behandlung der Erdnussallergie</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Befürwortung der Erdnuss-OIT (Palforzia®) zur Behandlung erdnussallergischer Kinder</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):367-74.
2. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select.* 2017;1(1):21-7.
3. Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2021;76(5):1517-27.
4. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):216-24 e1.
5. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy.* 2021;76(5):1367-84.
6. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):156-64.
7. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(4):610-20.
8. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021;5:195-243.
9. Grabenhenrich LB, Dolle S, Rueff F, Renaudin JM, Scherer K, Pfohler C, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1898-906 e1.
10. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018;73(6):1322-30.
11. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. *World Allergy Organization Journal.* 2021;14(2).
12. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPActing Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2020.
13. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPActing Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(2).
14. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int.* 2014;23(7):252-60.

15. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
16. Rodriguez Del Rio P, Alvarez-Perea A, Blumchen K, Caimmi D, Caubet JC, Konstantinopoulos AP, et al. Food immunotherapy practice: Nation differences across Europe, The FIND project. *Allergy*. 2021.
17. Moghaddam AE, Hillson WR, Noti M, Gartlan KH, Johnson S, Thomas B, et al. Dry roasting enhances peanut-induced allergic sensitization across mucosal and cutaneous routes in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1453-6.
18. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):1077-81.
19. de Silva D, Rodriguez Del Rio P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Wegrzyn A, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022.
20. Brown KR, Baker J, Vereda A, Beyer K, Burks AW, du Toit G, et al. Safety of Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Five Phase 3 Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021.
21. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
22. Versluis A, van Os-Medendorp H, Blom WM, Michelsen-Huisman AD, Castenmiller JJM, Noteborn H, et al. Potential cofactors in accidental food allergic reactions are frequently present but may not influence severity and occurrence. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):207-15.
23. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1193.
24. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008.
25. Muraro A, Sublett JW, Haselkorn T, Nilsson C, Casale TB. Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(8):e12064.
26. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:16.
27. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):466-72.
28. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063-80.
29. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6.

30. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr.* 2000;137(6):749-55.
31. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative risk assessment relating to adventitious presence of allergens in food: a probabilistic model applied to peanut in chocolate. *Risk Anal.* 2010;30(1):7-19.
32. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. *International Food Risk Analysis Journal.* 2013.
33. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):762-72.
34. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):457-65 e4.
35. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. *Adv Ther.* 2021;38(8):4321-32.
36. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation *and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study.* *J Allergy Clin Immunol.* 2019.

5.3 Stellungnahme des Ärzteverbands deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Datum	31. Januar 2022
Stellungnahme zu	AR101/Palforzia®
Stellungnahme von	Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA) vertreten durch Prof Dr. med. Ludger Klimek, Leiter des Zentrums für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, und Präsident des AeDA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Palforzia® ist für die Behandlung von Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie zugelassen. Damit ist es das erste und bislang einzige von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene Präparat für eine Therapie der Erdnussallergie. Palforzia® gehört zu den Therapieallergenen und wird im Rahmen einer Desensibilisierungstherapie angewendet. Hier adressiert Palforzia® eine erhebliche Lücke in der Versorgung erdnussallergische Kinder.</p> <p>Diese Art der Allergen-Immuntherapie ist eine vielversprechende Therapieoption, die Patienten mit Erdnussallergie „desensibilisiert“ und ihnen ermöglicht, weniger stark bzw. nicht mehr auf Erdnussallergene bei einer versehentlichen Exposition trotz strikter Erdnussvermeidung zu reagieren (1, 2). Bisher gab es keine Option für betroffene Kinder. Das Management bestand aus der strikten Vermeidung von Erdnusskontakt im Alltag und der Behandlung von allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnussallergenen, etwa mit einem Adrenalin-Autoinjektor.</p> <p>Die Erdnussallergie ist eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien bei Kindern (3) und dabei besonders schwerwiegend. Auch wenn Todesfälle aufgrund von Lebensmittelallergien eher selten sind, treten im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln schwere anaphylaktische Reaktionen am häufigsten bei der Erdnussallergie auf (4). Die Erdnussallergie ist dabei besonders tückisch, da die Patienten ohne Kontakt zu Erdnusspuren komplett asymptomatisch sind, ihnen aber gleichzeitig bewusst ist, dass jeder kleinste Kontakt zu Erdnusspuren zu potenziell lebensbedrohlichen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reaktionen führen kann (5-7). Diese Situation führt zwangsläufig zu einem erheblich eingeschränkten Alltag und permanenten Angstzuständen und Stress für die Kinder und deren Familien (8-10). Eine unbeschwerter Teilnahme an sozialen Aktivitäten ist nicht möglich.</p> <p>Mit Palforzia® haben wir nun die Möglichkeit, das Desensibilisierungsniveau der Patientinnen und Patienten auf eine klinisch relevante Schwelle anzuheben, und ihnen so ein Leben ohne potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen sowie ohne die permanente Angst vor dem versehentlichen Kontakt zu ermöglichen.</p> <p>Das IQWiG erkennt in dessen Bewertung einen Nachteil für die Behandlung mit Palforzia®. In der Tat ist es so, dass der Vorteil für Patientinnen und Patienten durch eine Desensibilisierung nicht unmittelbar und direkt kurzfristig messbar ist. Die Desensibilisierung an sich führt insbesondere in der frühen Phase zu allergischen Nebenwirkungen, die zwar zum Großteil gut beherrschbar sind und in Häufigkeit und Schwere kontinuierlich abnehmen, dennoch müssen die Patientinnen und Patienten trotz einer Desensibilisierung noch auf erdnusshaltige Nahrung verzichten. Das Leiden eines Patienten mit Erdnussallergie liegt allerdings nicht an dem Verzicht auf Erdnüsse, sondern an der Angst vor der möglichen lebensbedrohlichen allergischen Reaktion nach der Exposition mit Erdnusspartikeln (5, 11). Das Leben dieser Patientinnen und Patienten kann durch das Erhöhen ihrer individuellen Erdnuss-Toleranzschwelle sowie das Vermitteln des Bewusstseins für einen aktiven Schutz im Alltag vor Erdnusspartikeln etwa durch Kreuzkontaminationen substantiell verbessert werden. Eine</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamt mortalität</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung der Lebensqualität durch eine Allergen-Immuntherapie konnte in vielen Studien belegt werden (9, 12-20). Aus der Sicht des AeDA überzeugen in dieser Hinsicht auch die Studienergebnisse von Palforzia® (21).</p> <p>Die deutliche und klinisch relevante Erhöhung des Desensibilisierungsniveaus durch Palforzia® und die damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebenssituation der Kinder und deren Familien überwiegen den potenziell empfundenen Schaden der anfänglich auftretenden und grundsätzlich gut beherrschbaren Nebenwirkungen.</p> <p>Dies liegt insbesondere daran, dass die Erdnussallergie eine schwerwiegende Erkrankung ist. Familien kämpfen im Alltag mit ständigen Angstzuständen bezüglich möglicher Erdnuss Spuren in nicht-beschrifteten oder nicht-korrekt beschrifteten Nahrungsmitteln (22-24). Eltern lassen ihre Kinder aufgrund der Angst vor einer versehentlichen allergischen Reaktion bei sozialen Aktivitäten nicht teilnehmen (8, 11). Zudem werden Kinder mit Erdnussallergie oft ausgegrenzt bis hin zu Mobbing (25-27). Palforzia® kann das Leben dieser Kinder und deren Eltern verbessern. Vor Palforzia® gab es diese Möglichkeit nicht.</p> <p>Wenngleich die Bedeutung von Palforzia® für uns in der klinischen Praxis aus den genannten Gründen offensichtlich ist, so ist eine evidenzbasierte Bewertung selbstverständlich wichtig. Das IQWiG hat in seiner</p>	<p>Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studienvisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.</p> <p>Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung allerdings nicht alle patientenrelevanten Daten mit einbezogen.</p> <p>Zunächst ist die Erhebung der Wirksamkeit über die DBPCFC (double-blind placebo-controlled food challenge) zu thematisieren. Das IQWiG zieht die aus der Sicht der AeDA überzeugenden und zuverlässigen Ergebnisse zur Reduktion der Symptomschwere und zur Erhöhung des Desensibilisierungsniveaus im Sinne der tolerierten Dosis nicht heran. Die DBPCFC stelle keine Alltagssituation dar und schließe die im Alltag auftretenden Co-Faktoren aus. Vielmehr sei eine direkte Erhebung der versehentlichen Expositionen gegenüber Erdnuss geeignet.</p> <p>Diese Beurteilung ist aus Sicht der AeDA so nicht nachvollziehbar und auch nicht realistisch. In einer klinischen Studie ist grundsätzlich ein kontrolliertes und standardisiertes Umfeld für die Erhebung von zuverlässigen und robusten Daten essenziell. Die Durchführung einer DBPCFC innerhalb einer randomisierten kontrollierten Studie ist dabei bei der Erhebung der Wirksamkeit von Allergen-Immuntherapien die beste und einzig valide Methode. Sie ist zwingend notwendig, um evidenzbasierte Aussagen bezüglich der Wirksamkeit von Palforzia® treffen zu können. Die DBPCFC wird grundsätzlich bei einer unklaren Diagnostik als Goldstandard eingesetzt und wird auch von Leitlinien zur Erhebung der Wirksamkeit in spezifischen Immuntherapien empfohlen (1, 28, 29).</p> <p>Eine wie vom IQWiG geforderte allein auf die Erhebung von versehentlichen Erdnuss-Expositionen ausgelegte Studie erscheint unrealistisch und müsste deutlich länger sein, um unterstützende</p>	<p>(Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz zu liefern. Hier ist oft das auslösende Allergen nicht oder nicht eindeutig zuzuordnen und kann das Ergebnis verfälschen. Oft liegen mehrere Nahrungsmittelallergien vor, da bleibt die Frage offen, ob es dann die Erdnuss oder nicht doch die Haselnuss war.</p> <p>Co-Faktoren können im Alltag auftreten und den Schwellenwert für die symptomauslösende Dosis drastisch herabsenken (6, 30-32). Daher muss eine klinisch relevante Toleranzschwelle diese Co-Faktoren durch eine Sicherheitsmarge berücksichtigen. Dabei ist die typischen bzw. charakteristischen Mengen an Erdnussproteinen bei einer versehentlichen Exposition sowie die in Bezug auf die symptomauslösende Dosis mit einzubeziehen. Es existieren Modellierungen, die durch eine Erhöhung der Reaktionsschwelle auf 300 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko klinisch relevant um über 95 % reduziert sehen (22, 33-35). Zudem wurde in einer Beobachtungsstudie in der klinischen Realität wurde die mediane symptomauslösende Menge an Erdnussprotein für allergische Reaktionen mit 125 mg bestimmt (7). In beiden genannten Erhebungen wurde die reaktive Dosis bestimmt, d.h. die Dosis, bei der allergische Symptome auftreten. Der in den Studien ARC003, ARC010 und ARC004 ausgewählte Schwellenwert ist allerdings eine „tolerierbare Dosis“, und daher eine konservative Betrachtung. Da es die letzte getestete Dosis ist, könnte der eigentliche Toleranzschwellenwert des Kindes noch höher liegen. Der in den Studien zu Palforzia® erhaltene Schwellenwert von 1000 mg Erdnussprotein (kumulativ sogar 2000 mg Erdnussprotein) ist daher von erheblicher Bedeutung für die Patienten und zwingend als „patientenrelevant“ in die Bewertung mit einzubeziehen. Unterstützend dazu möchte ich eine kontrollierte Studie von 2019 nennen, welche den</p>	<p>„Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptombefreiung in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptombefreiung im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptombefreiung in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Ogleich bezüglich der Symptombefreiung in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einfluss von zwei Kofaktoren (Schlafentzug und sportliche Aktivität) auf die Reaktionsschwelle untersucht hat. Es konnte gezeigt werden, dass bei den hier untersuchten Mengen an Erdnussprotein von 1000 mg kein Einfluss durch die Kofaktoren mehr messbar war, obwohl dieser bei geringen Mengen von Erdnussprotein noch zu deutlichen und signifikanten Absenkungen der symptomauslösenden Dosis geführt hatte (32).</p> <p>Die IQWiG Nutzenbewertung beschreibt die auftretenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Palforzia® und leitet daraus einen geringeren Zusatznutzen ab. Auch aus klinischer Sicht kann ich bestätigen, dass bei einer Desensibilisierung mit oraler Immuntherapie allergische Reaktionen auftreten und diese für den Patienten eine Belastung darstellen. Doch die Nebenwirkungen müssen in einen gewissen Kontext betrachtet werden, denn sie sind hauptsächlich mild und moderat und können, dadurch dass das Auftreten erwartbar ist, gut behandelt werden. Im Laufe der Therapie nehmen die Nebenwirkungen ab, was den Kindern und deren Familien zusätzliche Sicherheit gibt: Die Patienten können das relevante Allergen hier in Form von Palforzia® in der Erhaltungsphase bereits mit 300 mg täglich zu sich nehmen.</p> <p>An dieser Stelle möchte ich noch auf die Lebensqualität zurück kommen. Das IQWiG hat die nicht-verblindete Erhebung der Lebensqualität als Ausschlussgrund für die Berücksichtigung der kompletten Daten aufgeführt. Die Erdnussallergie zeichnet sich dadurch aus, dass die</p>	<p>versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten nicht täglich mit ihren Symptomen konfrontiert werden. Vor dem Hintergrund einer ohne Kontakt zu Erdnuss-Allergenen rein asymptomatischen Erkrankung mit allerdings dem stets präsenten Risiko einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion, sind zunächst keine kurzfristigen Effekte einer Desensibilisierungstherapie auf die Lebensqualität zu erwarten. Die Patienten müssen erst ein Bewusstsein für ihren geschützten Zustand entwickeln und wieder „Mut“ im Alltag finden. Daher ist es zu erwarten, dass erst eine Entblindung diese Entwicklung des Bewusstseins ermöglicht. Die langfristige Verbesserung der Lebensqualität ist auch aus den Daten der 1-jährigen Folgestudie ARC004, d.h. nach 2 Jahren Behandlung ersichtlich (21, 36), wobei das zugrundeliegende Prinzip bereits in diversen Studien gezeigt werden konnte (13-15, 19, 20). In dieser einzigartigen Situation sollte zur Beurteilung von Daten zur Lebensqualität aus den genannten Gründen auf Evidenz aus dem Real World Setting, d.h. aus der klinischen und unverblindeten Realität zurückgegriffen werden.</p> <p>Die genannte Argumentation kann zudem auf den Kritikpunkt des IQWiG bezüglich der zu kurzen Studiendauer übertragen werden. Die Verblindung einer placebokontrollierten Studie an Kindern mit einer schwerwiegenden Erkrankung ist über einen mehr als 1-jährigen Zeitraum nicht vertretbar. Da es keine speziellen Leitlinien für die Studie von Erdnussallergien gibt, würde ich den Vergleich mit einer Allergie gegen Insektengift ziehen, denn obwohl eine Vermeidung von Wespenkontakt deutlich leichter ist, sind diese zumindest hinsichtlich des Gefahrenpotentials vergleichbar (29, 37, 38). Bei diesen Hoch-Risiko-</p>	<p>Lebensqualität</p> <p><i>Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARC003 und ARC010 Auswertungen zu den Instrumenten <i>Food Allergy Independent Measure</i> (FAIM) und <i>Food Allergy Quality of Life Questionnaire</i> (FAQLQ) vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.</p> <p>Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allergien sieht die auch vom IQWiG zitierte Leitlinie es als unethisch an, placebokontrollierte Studien durchzuführen (29). Stattdessen sollen andere zugelassene Medikamente gegen die Allergie als Komparator gewählt werden (29), welche es für die Erdnussallergie nicht gibt. Aus diesem Grund sehe ich die ARC004 Studie zwar als verzerrt, jedoch grundsätzlich als geeignet an, um evidenzbasierte Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit nach 2 Jahren unter Therapie zu treffen.</p> <p>Das IQWiG bezieht immunologische Parameter, wie die erdnusspezifische IgE-Konzentration und den Haut-Pricktest nicht in die Bewertung mit ein. Ich möchte hier noch einmal verdeutlichen, dass beide Werte zur Einschätzung der Sensibilisierung in der Diagnostik standardmäßig verwendet werden und die Ergebnisse zu beiden Markern in den Studien zu Palforzia® den typischen Verlauf einer erfolgreiche Desensibilisierung abbilden (1, 28).</p> <p>Insgesamt ist bei einer Immuntherapie wie Palforzia® eine Abwägung des Nutzens und des Schadens – wie auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss in der Nutzenbewertung durchgeführt – erforderlich. Das IQWiG bezog die Wirksamkeit des Medikaments nicht in die Bewertung mit ein, sodass hier lediglich ein höher Schaden auf der Waage steht. Aus unserer Sicht müssen zwingend alle geschilderten Studienergebnisse mit einbezogen werden, um ein differenziertes und vollständiges Bild zu geben.</p>	<p>liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus der Sicht der AeDA überwiegt bei einer Therapie mit Palforzia® der Nutzen der Therapie gegenüber den in der frühen Behandlungsphase auftretenden Nebenwirkungen, die meist mild und moderat sind, und im Laufe der Therapie abnehmen. Es handelt sich hier zudem um Kinder mit einer schwerwiegenden Allergie, die ohne Palforzia® keine verbleibende Therapieoption haben. Dies sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ zwingend berücksichtigt werden.</p>	<p>gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Ärzteverband deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AeDA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021;5:195-243.
2. Klimek L, Lange L, Blum LA, Klimek F, Nemat K, Reese I, et al. White paper on peanut allergy: treatment pathway. *Allergo Journal International*. 2021;30(8):287-9.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
4. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-37 e1.
5. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy*. 2021;76(5):1367-84.
6. Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2021;76(5):1517-27.
7. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(4):610-20.
8. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
9. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2).
10. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int*. 2014;23(7):252-60.
11. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
12. Blumchen K, Shreffler Wayne G, Griffin Noelle M, Zawadzki R, Matthews J, Ibáñez MD, et al. Extended daily dosing of AR101 for peanut allergy results in higher tolerated doses and continued immunomodulation in subjects aged 4-17 years. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2020;16(SUPPL 1).
13. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(2):479-91.e10.

14. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, safety and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial on peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *Allergy*. 2017;72:141-.
15. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):216-24 e1.
16. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):25.
17. Wang J, Johnston DT, Lieberman JA, Birchwood C, Acaster S, de Vries J, et al. Impact of Peanut Allergy on Quality of Life: Baseline Results from PALISADE, a Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial for AR101 Oral Immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2).
18. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BM, Newman CJ, et al. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):412-9.
19. Epstein Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;7(2):429-36 e2.
20. Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):263-8.
21. Aimmune Therapeutics. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®) 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/>.
22. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. *International Food Risk Analysis Journal*. 2013.
23. Nguyen-Luu NU, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Joseph L, Harada L, Allen M, et al. Inadvertent exposures in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(2):133-9.
24. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):156-64.
25. Fong AT, Katelaris CH, Wainstein B. Bullying and quality of life in children and adolescents with food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):630-5.
26. Annunziato RA, Rubes M, Ambrose MA, Mullarkey C, Shemesh E, Sicherer SH. Longitudinal evaluation of food allergy-related bullying. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):639-41.
27. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy. *Pediatrics*. 2013;131(1):e10-7.

28. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. White paper peanut allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. *Allergo Journal International*. 2021;30(8):270-81.
29. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008.
30. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1193.
31. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7.
32. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019.
33. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):457-65 e4.
34. Remington BC, Krone T, Kim EH, Bird JA, Green TD, Lack G, et al. Estimated risk reduction to packaged food reactions by epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):488-93 e2.
35. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):762-72.
36. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C, Muraro A, et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Allergy*. 2021.
37. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322-30.
38. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(21):367-75.

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Januar 2022
Stellungnahme zu	AR101/Palforzia
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.10.2021 hat auf Grundlage des von der Aimmune Therapeutics Germany GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für AR101 (Erdnussallergie) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 17.01.2022 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1272) zur Dossierbewertung von AR101 (Erdnussallergie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Bei der Aufstellung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie <i>beobachtendes Abwarten</i> macht der pharmazeutische Unternehmer keine Angaben. Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass bei beobachtendem Abwarten für eine erdnussvermeidende Diät zwar keine bezifferbaren Kosten anfallen, dass jedoch aufgrund des Risikos schwerer allergischer Reaktionen infolge einer versehentlichen Exposition mit Erdnüssen durch eine mögliche Notfallmedikation mit Epinephrin Kosten für notwendige GKV-Leistungen entstehen.</p> <p>Gemäß Fachinformation sollen Patientinnen und Patienten 2 Fertigpens Epinephrin als Notfallmedikation verschrieben werden, die sie stets bei sich tragen müssen (1). Auch unter der Berücksichtigung, dass nicht alle</p>	<p>Der Patientin bzw. dem Patienten muss laut Fachinformation während der Behandlung mit Palforzia Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion verordnet werden.</p> <p>Ungeachtet dessen sind Erdnussallergiker aufgrund des Anaphylaxierisikos grundsätzlich dazu angehalten, Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion bei sich zu führen⁵. In der Konsequenz können die aufgrund patientenindividuell unterschiedlich häufiger Gabe patientenindividuellen Kosten für Adrenalin (Epinephrin) zur Selbstinjektion sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, wie auch unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen.</p>

⁵ Deutsche Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, Update 2021:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-025I_S2k_Akuttherapie-Management-Anaphylaxie_2021-10.pdf

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten jährlich auf ihre Notfallmedikation zurückgreifen müssen, ist die Haltbarkeit der Fertigpens auf maximal 2 Jahre beschränkt (1). Daher erscheint die Verschreibung von 2 Fertigpens pro Jahr und Patientin/Patient im Mittel plausibel.</p> <p>Wir schließen uns daher der Meinung des IQWiG an und unterstützen die Aufnahme dieser Kosten bei der Aufstellung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. PharmaSwiss eská republika s.r.o. Fachinformation Emerade 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 09/2021). 2021.

5.5 Stellungnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Beyer)

Datum	31. Januar 2022
Stellungnahme zu	AR101/Palforzia®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Kirsten Beyer Leiterin der Sektion Kinderallergologisches Studienzentrum, Studienärztin des Studienprogramms von AR101 Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>seid über 30 Jahren behandle ich Kinder mit allergischen Erkrankungen. Wenn Kindern und deren Eltern die Diagnose Insektengiftallergie bekommen, kann ich gleichzeitig eine spezifische Immuntherapie als Option anbieten, die eine erneute lebensbedrohliche Reaktion unwahrscheinlicher macht. Diese Option stand mir bis vor wenigen Monaten zur Behandlung der Erdnussallergie nicht zur Verfügung. Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie müssen eine strikte Diät einhalten, da es bei versehentlicher Aufnahme zu einer lebensbedrohlichen Reaktion kommen kann. Daher müssen die Kinder auch immer ein Notfallset, inklusive eines Adrenalinautoinjektors, mit sich führen und Kinder, Eltern und Betreuer im Umgang hiermit geschult werden. Mit Palforzia® steht Kindern zwischen 4 und 17 Jahren nun erstmals ebenfalls eine spezifische Immuntherapie als Option zur Verfügung.</p> <p>Es ist ein von der FDA und EMA zugelassenes standardisiertes und kontrolliertes Therapieallergen in einem ebenfalls standardisierten und kontrollierten Dosierungsschema das die Patienten „desensibilisiert“ und ihnen dadurch ermöglicht, weniger stark auf Erdnuss zu reagieren. Ähnlich wie bei der Insektengiftallergie. Hierdurch können potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen infolge von versehentlicher Aufnahme von Erdnuss im Alltag vorgebeugt oder diese zumindest abgemildert werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erdnussallergie ist ansonsten eine im Alltag asymptomatische Erkrankung, die sich jedoch bei zufälliger Aufnahme von Erdnuss innerhalb kürzester Zeit in eine unvorhergesehene lebensbedrohliche Anaphylaxie entwickeln kann. Daher kommt es oft zu Ängsten und einer Einschränkung des sozialen Lebens der Kinder und deren Eltern, da jederzeit eine solche Reaktion eintreten kann (1-4).</p> <p>Als behandelnde Ärztin sowie als Studienärztin möchte ich zudem zu der vom IQWiG nicht in die Bewertung einbezogenen Provokationstestung, der DBPCFC (double blind placebo controlled food challenge) äußern. Die DBPCFC ist der Goldstandard zur Diagnose einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie (5). In einer klinischen Studie zur Wirksamkeit einer Desensibilisierungstherapie ist die DBPCFC die beste Methode, um in einem kontrollierten und standardisierten Verfahren die Wirksamkeit der Therapie im Sinne von einer Erhöhung der Toleranzschwelle und Reduktion der Symptomschwere zuverlässig zu messen (6, 7).</p> <p>Die vom IQWiG geforderte Erhebung der Wirksamkeit einer Desensibilisierungstherapie über aufgetretene akzidentelle Reaktionen „im Alltag“ wäre die einzige Alternative – dies ist allerdings unrealistisch und mit großer Unsicherheit behaftet. Die in verschiedenen Beobachtungsstudien ermittelten Angaben zu akzidentellen Expositionen mit erdnussallergischen Kindern können stark schwanken (8-13). Betroffene Kinder und deren Angehörige können eine im Alltag aufgetretene Reaktion häufig nicht dem auslösenden Allergen eindeutig zuordnen. Es liegen oft weitere Nahrungsmittelallergien vor, wodurch die Einschätzung, ob tatsächlich eine versehentliche Exposition mit</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamt mortalität</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studiervisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erdnuss vorlag, oftmals gar nicht möglich ist. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit weiteren Nahrungsmittelallergien lag in der europäischen Studie ARCO10 bei etwa 60 %. Dieser Wert entspricht auch meiner Erfahrung. Auch ist die Menge des aufgenommenen Allergens häufig nicht bekannt. Im Alltag kann außerdem die Reaktionsschwelle der Patientinnen und Patienten durch Kofaktoren beeinflusst sein (4, 14-17). Dies hat das IQWiG in der Bewertung ebenfalls dargelegt. Das heißt insgesamt, dieser Endpunkt kann nur mit großer Unsicherheit erhoben werden. Daher ist eine standardisierte, kontrollierte und damit vergleichbare Methodik für evidenzbasierte Aussagen erforderlich. Die DBPCFC ist der Goldstandard für den Nachweis einer klinisch relevanten Allergie und die am Besten standardisierte und etablierte Methode zur Erhebung der klinischen Wirksamkeit einer Desensibilisierungstherapie (5, 7).</p> <p>Des Weiteren sehe ich den in den klinischen Studien zu Palforzia® erhobenen Schwellenwert von 1000 mg Erdnussprotein als primären Endpunkt als geeignet an, um einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt zu demonstrieren. In den Arbeitsgruppen um Baumart und Remington wurden Modellierungen durchgeführt, um die Erhöhung des Schwellenwerts an Erdnussprotein für das Auslösen von allergischen Symptomen mit einer daraus resultierenden Reduktion des Risikos für allergische Reaktionen nach versehentlichen Expositionen zu korrelieren (18-22). Unter Einbezug a) der ermittelten Reaktionsschwelle, b) der Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und c) der Konzentration des Erdnussproteins im konsumierten Produkt wurde ermittelt, dass das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 300 mg</p>	<p>weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.</p> <p>Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARCO03 und ARCO10 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss substanzuell und bedeutsam reduziert (18-22). Dabei ist zu beachten, dass in einer DBPCFC eine „Reaktionsschwelle“ von 300 mg Erdnussprotein aufgrund der standardisierten Dosisstufen einer „Toleranzschwelle“ von 100 mg Erdnussprotein entspricht. Hierbei ist es wichtig, zwischen der „auslösenden Reaktionsschwelle“ (Menge an Erdnussprotein bei der es zur Auslösung von Symptomen kommt) und der „Toleranzschwelle“ (Menge an Erdnussprotein die der Patient ohne Symptome toleriert) zu differenzieren.</p> <p>Demzufolge entspricht bereits das Erreichen einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein einer relevanten Verbesserung für betroffene Patienten. In den vorliegenden Studien liegt die Schwelle allerdings mit 1000 mg Erdnussprotein noch 10x höher. Dieser Zusammenhang zeigt sich zudem in einer Studie zur Korrelation der Symptom- auslösenden Dosis Erdnussprotein und der Anzahl akzidenteller Reaktionen in der Krankengeschichte: Patienten, die während der Provokationstestung auf geringere Erdnussmengen reagierten, hatten vor der Studie mehr und schwerere akzidentelle Expositionen erlebt als Patienten, die nur auf höhere Dosen reagierten (23).</p> <p>Versehentliche Expositionen durch mit Erdnuss kontaminierte oder falsch bzw. unbeschriftete Lebensmittel treten in der Theorie zu über 97,5 % mit weniger als 15 mg Erdnussprotein auf (19). In Bezug auf die symptomauslösende Menge Erdnussprotein wurde in einer umfangreichen Beobachtungsstudie MIRABEL eine mediane</p>	<p>Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomauslösende Dosis (= Median ED₅₀) für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition von etwa 125 mg Erdnussprotein bestimmt (24). Hier verweise ich nochmals auf die Nomenklatur des Toleranz- und Reaktionsschwelle. Neben dem ausgeprägten Sicherheitsabstand ist der Co-Faktor bedingte Einfluss bei diesen hohen Mengen Erdnussprotein von 1000 mg als Einzeldosis wahrscheinlich vernachlässigbar. Eine randomisierte und kontrollierte Studie zum Einfluss von Co-Faktoren auf die Symptom- auslösende Menge an Erdnussprotein ergab, dass Co-Faktoren vor allem bei geringen Mengen an Erdnussprotein unter 100 mg zu einer signifikanten und substanziellen Verringerung des Schwellenwerts führen können, dieser Effekt bei zunehmender Menge allerdings stark abnimmt (16). Bei großen Mengen an Erdnussprotein über 800 mg war kein Einfluss durch beide erhobenen Co-Faktoren <i>exercise</i> und <i>sleep deprivation</i> mehr messbar (16). Zudem bedeutet eine tolerierte Einzeldosis von 1000 mg in der DBPCFC in den Studien von Palforzia®, dass der Patient in den letzten 2 - 3 h bereits kumulativ 2043 mg Erdnussprotein erfolgreich eingenommen hat. Aus den geschilderten Gründen sehe ich den in den klinischen Studien zu Palforzia® erhobenen Toleranzschwellenwert von 1000 mg Erdnussprotein als geeignet an, um einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt zu demonstrieren. Dieser Endpunkt ist patienten-relevant und muss aus den genannten Gründen unbedingt in die Bewertung mit einbezogen werden.</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Bewertung, dass die Patientinnen und Patienten trotz Therapie mit Palforzia® weiter in ihrem Leben und ihrer Ernährung eingeschränkt sind. Eine erdnussvermeidende Diät ist in der</p>	<p>Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Obgleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tat trotz Therapie wichtig. Hier ist es entscheidend, das Therapieziel einer Desensibilisierung klar zu definieren. Dies konnte durch eine 1-jährige Studie mit Befragungen von Familien, die eine orale Immuntherapie für ein erdnussallergisches Kind in Betracht gezogen hatten, gezeigt werden (25). Vor der Therapie gab die überwiegende Mehrheit der Familien an, dass das Hauptziel der Schutz vor versehentlicher Exposition und Kreuzkontamination sei. Die Familien berichteten von Ängsten im Zusammenhang mit "versteckten Zutaten" in verschiedenen Lebensmitteln und der Möglichkeit einer versehentlichen Exposition gegenüber Erdnüssen. Damit verbunden war auch der Wunsch, dass das Kind außerhalb des häuslichen Umfelds sicher ist und ohne Angst an einer Vielzahl von sozialen Aktivitäten teilnehmen kann. Es geht also primär um das Verlieren der Angst vor allergischen Reaktionen und weniger darum, erdnusshaltige Lebensmittel aktiv in die Ernährung aufnehmen zu können. Dies kann ich aus meiner klinischen Erfahrung bestätigen und bitte daher zwingend um eine Relativierung der Aussagen aus der IQWiG Bewertung. Eine erfolgreiche Desensibilisierung verbessert das Leben der Kinder und der Familien deutlich. Es geht hier nicht nur um die allergischen Reaktionen per se, sondern auch um die Lebensqualität.</p> <p>Ich möchte daher an letzter Stelle noch auf die Lebensqualität der Patienten unter einer Allergen-Immuntherapie eingehen. Die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie ist aufgrund der bereits geschilderten Ängste vor versehentlichen Expositionen und den deutlichen Einschränkungen im Alltag, etwa der nicht möglichen Teilnahme an sozialen Aktivitäten, mitunter stark</p>	<p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüferin bzw. den Prüfer. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Lebensqualität</p> <p><i>Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARC003 und ARC010 Auswertungen zu den Instrumenten <i>Food Allergy Independent Measure (FAIM)</i> und <i>Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i> vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschränkt (1, 26-28). Hier leiden insbesondere auch die Eltern, die Angst um ihre Kinder haben und sie deshalb an vielen sozialen Aktivitäten wie etwa den Besuch bei Freunden, Schulausflügen oder Kindergeburtstagen nicht teilnehmen lassen. Das Erreichen eines desensibilisierten Zustandes und die damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität stellt daher das zentrale Therapieziel dar. Der positive Effekt einer Allergen-Immuntherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Erdnussallergie wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen, ist allerdings differenziert zu betrachten (28-38). Darüber hinaus ist es von Bedeutung, dass sich die Lebensqualität im Rahmen einer Allergen-Immuntherapie durch eventuell auftretende therapiebedingte allergische Reaktionen nicht verschlechtert.</p> <p>Eine nachweisbare Verbesserung der Lebensqualität ist allerdings aufgrund der Natur und Umstände der Therapieform und Erkrankung erst im fortschreitenden Laufe der Behandlung zu erwarten, da die behandelten Patientinnen und Patienten aufgrund der weitgehend asymptomatischen Erkrankung (ohne versehentliche Exposition) zunächst ein Bewusstsein für die zunehmende Desensibilisierung entwickeln müssen. Dies erklärt, dass bei entsprechenden Studien während der verblindeten Phase kaum signifikante Verbesserungen der Lebensqualität beobachtet werden konnten, da die Patienten hinsichtlich ihres Desensibilisierungsniveaus und damit ihres Anaphylaxierisikos verblindet sind. Erst die klare Vermittlung einer zunehmenden bzw. erfolgreichen Desensibilisierung etwa durch einen Provokationstest oder durch Entblindung ermöglicht eine für sie empfundene Desensibilisierung. Dies lässt sich durch den Vergleich</p>	<p>FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.</p> <p>Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verblindeter und offener klinischer Studien zu oralen Immuntherapien zeigen. In verblindeten Studien zu Immuntherapien stieg die Lebensqualität nach der Entblindung im weiteren Verlauf an (33, 39). Wurde die Studie direkt offen durchgeführt, so konnten signifikante Verbesserungen der Lebensqualität bereits in einem deutlich früheren Stadium der Behandlung gemessen werden (37). Eine offenes Studiendesign entspricht hier eher der klinischen Realität. Zusammenfassend ist meine Einschätzung, dass eine Behandlung mit Palforzia® die Lebensqualität der Kinder und deren Familien verbessern kann. Dies zeigt sich wie für eine Immuntherapie erwartet in den Langzeitdaten der vorgelegten Studien ARCO03 und ARCO04.</p> <p>Insgesamt bietet Palforzia® für Kinder mit Erdnussallergie erstmals eine zugelassene und effektive Therapiemöglichkeit. Palforzia® bringt einen großen Nutzen im Sinne einer klinisch relevanten Desensibilisierung mit den beschriebenen positiven Effekten auf das Leben der Kinder und deren Familien. Dieser Nutzen wird durch das insbesondere zu Behandlungsbeginn erhöhte Risiko behandlungsbedingter allergischer Reaktionen nicht in Frage gestellt, da diese weitestgehend mild und moderat, und damit falls nötig gut behandelbar sind. Aus diesem Grund wird die orale Immuntherapie mit Palforzia® in den aktuellen Leitlinien mit einem starken Konsens empfohlen: Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden (5). Sollte das Medikament in Deutschland nicht auf den Markt kommen, würde dies unseren vielen erdnussallergischen</p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kindern und deren Familien die Möglichkeit einer Behandlungsalternative nehmen.</p>	<p>jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Beyer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. *The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. Allergy. 2021;76(5):1367-84.*
2. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. *Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. Allergy. 2018;73(6):1322-30.*
3. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. *Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. Clin Exp Allergy. 2018;48(12):1584-93.*
4. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. *Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. Allergol Select. 2017;1(1):21-7.*
5. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. *Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. Allergol Select. 2021;5:195-243.*
6. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. *Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1260-74.*
7. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008.*
8. Muraro A, Sublett JW, Haselkorn T, Nilsson C, Casale TB. *Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review. Clin Transl Allergy. 2021;11(8):e12064.*
9. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. *Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. Clin Transl Allergy. 2015;5:16.*
10. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. *Accidental ingestions in children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(2):466-72.*
11. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. *The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. Allergy. 2019;74(6):1063-80.*
12. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. *Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. Pediatrics. 1998;102(1):e6.*
13. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. *The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. J Pediatr. 2000;137(6):749-55.*
14. Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. *Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. Front Immunol. 2017;8:1193.*
15. Niggemann B, Beyer K. *Factors augmenting allergic reactions. Allergy. 2014;69(12):1582-7.*

16. *Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. J Allergy Clin Immunol. 2019.*
17. *Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. Allergy. 2021;76(5):1517-27.*
18. *Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative risk assessment relating to adventitious presence of allergens in food: a probabilistic model applied to peanut in chocolate. Risk Anal. 2010;30(1):7-19.*
19. *Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. International Food Risk Analysis Journal. 2013.*
20. *Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(7):762-72.*
21. *Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(2):457-65 e4.*
22. *Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. Adv Ther. 2021;38(8):4321-32.*
23. *Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(2):390-8.*
24. *Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. Clin Exp Allergy. 2016;46(4):610-20.*
25. *Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. Ther Adv Vaccines Immunother. 2019;7:2515135519869763.*
26. *Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. World Allergy Organization Journal. 2021;14(2).*
27. *Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPActing Emotions And Life (APPEAL). Monatschrift Kinderheilkunde. 2020.*
28. *DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPActing Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019;143(2).*
29. *Blumchen K, Shreffler Wayne G, Griffin Noelle M, Zawadzki R, Matthews J, Ibáñez MD, et al. Extended daily dosing of AR101 for peanut allergy results in higher tolerated doses and continued immunomodulation in subjects aged 4-17 years. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2020;16(SUPPL 1).*

30. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2019;7(2):479-91.e10.
31. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. *Efficacy, safety and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial on peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. Allergy.* 2017;72:141-.
32. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. *Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):25.
33. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. *Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):216-24 e1.
34. Wang J, Johnston DT, Lieberman JA, Birchwood C, Acaster S, de Vries J, et al. *Impact of Peanut Allergy on Quality of Life: Baseline Results from PALISADE, a Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial for AR101 Oral Immunotherapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(2).
35. Hourihane Jo, Johnston D, Lieberman JA, Birchwood C, Avcaster S, Marciniak A, et al. *Improvement in disease-specific quality of life for peanut-allergic subjects receiving AR101 maintenance therapy. Allergy: european journal of allergy and clinical immunology.* 2019;74:96-.
36. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-de Blok BM, Newman CJ, et al. *Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(5):412-9.
37. Epstein Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;7(2):429-36 e2.
38. Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. *Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy. Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(3):263-8.
39. DunnGalvin A, McMahon A, Ponsonby A-L, Hsiao K-C, Tang MLK. *The longitudinal impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) on health related quality of life (HRQL).* 2017.

5.6 Stellungnahme der PD Dr. med. Blümchen

Datum	04.Februar 2022
Stellungnahme zu	AR101/Palforzia®
Stellungnahme von	PD Dr. med. Katharina Blümchen Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologie, Allergologie, Mukoviszidose, Leitung der Nahrungsmittelallergie- und Studienambulanz, Studienärztin des Studienprogramms von AR101 und eigener investigator- initiated Studien zur oralen Immuntherapie bei Erdnuss-allergischen Kindern

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>bislang steht uns behandelnden Ärzten von Erdnuss- allergischen Kindern keine kausale Therapie für diese Erkrankung zur Verfügung. Wir können unseren Patienten einzig ein striktes „Management“ der Allergie anbieten. Dies beinhaltet, dass das Allergen strikt gemieden werden sollte. So wird den meisten Erdnuss-Allergikern empfohlen, dass sie Erdnüsse auch in Spuren meiden sollten, was auch beinhaltet, dass Vorsicht geboten ist beim Verspeisen von loser Ware (z.B. beim Bäcker) oder beim Essen im Restaurant, bei nicht-selbstgekochtem Essen oder generell außer Haus. Es kommt trotz Meidung bei vielen Patienten zu versehentlichem Genuss von Erdnuss mit anschließender allergischer Reaktion (akzidentelle Reaktion) (1). Diese Reaktion kann zum Teil auch sehr schwer verlaufen, so dass die Patienten auch angehalten sind Notfallmedikamente wie auch den Adrenalin-Autoinjektor mitzuführen, um dies im Notfall sich selber zu verabreichen. So fühlen sich viele Patienten extrem eingeschränkt in Ihrem Alltag (2, 3). Die Einschränkung im Alltag geht aus Angst vor akzidentellen Reaktionen zum Teil soweit, dass Kinder nicht an Klassenfahrten, Geburtstagsfeiern oder Reisen mit Hotelübernachtung teilnehmen. Besonders Patienten, die schon eine Anaphylaxie durchlitten haben aufgrund einer akzidentellen Reaktion, sind aus meiner Erfahrung, diejenigen, die die Meidung des Allergens extrem genau durchführen, weil sie nie mehr wieder diese Todesangst erleben wollen. In den dem IQWiG vorgelegten Zulassungsstudien zu AR101 berichteten 72% der Studienprobanden von einer Anaphylaxie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität</p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen</i></p> <p>In den Studien ARC003 und ARC010 mussten die Patientinnen und Patienten während des gesamten Studienverlaufs eine erdnussvermeidende Diät einhalten. Im Falle einer versehentlichen Erdnuss-Exposition im Studienverlauf waren die Patientinnen und Patienten angewiesen, zur Erfassung möglicher allergischer Reaktionen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor Studienstart (4, 5). Es ist diese Patientengruppe, die dringend eine Therapieoption benötigt, damit die Lebensqualität dieser Gruppe erhöht wird und eine normale soziale Integration der Kinder stattfinden kann. Das Ziel einer solchen Therapie ist einzig allein die Anzahl allergischer Reaktionen auf versehentlichen Genuss von Erdnuss und deren Schwere zu minimieren. Patienten werden nie das Ziel haben, Erdnüsse essen zu wollen, da sie einen ausgeprägten Widerwillen gegen den Geschmack und Geruch von Erdnuss haben. Außerdem werden sie deswegen Zeit Ihres Lebens sicherlich Erdnüsse weiterhin meiden wollen. Das Ziel der Patienten, die eine orale Immuntherapie (OIT) durchführten, wurde auch kürzlich genauer bestimmt (6). Vor Therapiestart gaben die meisten Familien an, dass ihr Hauptziel der Therapie sei, einen Schutz vor akzidentellen Reaktionen aufzubauen. Ihr Hauptwunsch war, dass ihr Kind außerhalb des häuslichen Umfelds sicher ist und ohne Angst an sozialen Aktivitäten (auch wo z.B. Essen ausgeteilt wird) teilnehmen kann. Mit Palforzia® steht Kindern zwischen 4 und 17 Jahren nun erstmals eine Option zur Verfügung, die dieses Therapieziel aus meiner Sicht erreicht.</p> <p>Bzgl. des Punktes des IQWiGs, dass die Therapie keine Vorteile für den Patienten bietet und dass die Lebensqualität weiterhin eingeschränkt bleibt, möchte ich zu bedenken geben, dass sich die Lebensqualität der Patienten und Familien unter Therapie verbessert (7). In unserer eigenen, investigator- initiated Placebo- kontrollierten Studie zur OIT bei Erdnussallergischen-Kindern, konnten wir auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei den Kindern beobachten.</p>	<p>das Studienzentrum zu kontaktieren. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation im elektronischen Patiententagebuch. Gegebenenfalls schloss sich hieran eine Studiervisite an. Neben der versehentlichen Exposition gegenüber Erdnuss wurde auch die Exposition gegenüber weiteren Nahrungsmittelallergenen dokumentiert. In einem speziellen Fallberichtsformular für eine zufällige Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen wurde die versehentliche Exposition sowie die ggf. auftretende Reaktion hierauf erfasst.</p> <p>Für den Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besonders in den Domänen „Risiko einer akzidentellen Reaktion“ und „emotionale Bedeutung“ (8). Auch eine Vielzahl von anderen Studien konnten eine Lebensqualitätsverbesserung nach OIT nachweisen (9-12). Da die Erdnussallergie eine im Alltag weitgehend asymptotische Erkrankung ist und die Patienten unter geblinder Therapie sicherlich die Lebensqualitätsverbesserung nicht sofort bemerken, da sich eine Abnahme der akzidentellen Reaktionen erst über die nächsten Jahre für den Patienten erlebbar abbilden wird, ist es aus meiner Sicht zulässig nach der finalen DBPCFC und Aufzeigen der erhöhten Reaktionsschwelle für den Patienten, die Lebensqualität zu messen. Die klinische „Übersetzung“ von „meine Reaktionsschwelle ist in den sicheren Bereich angehoben worden“ zu „ich bin geschützt vor akzidentellen schweren Reaktionen“ wird von dem Patienten sofort durchgeführt und bewirkt bei dem Patienten eine nachvollziehbare Lebensqualitätsverbesserung. In verblindeten Studien zu oralen Immuntherapien stieg die Lebensqualität nach der Entblindung im weiteren Verlauf auch weiter an (12, 13). Zusammenfassend ist meine Einschätzung, dass eine Behandlung mit Palforzia® die Lebensqualität der Kinder und deren Familien verbessern kann. Dies zeigt sich auch wie für eine Immuntherapie erwartet in den Langzeitdaten der vorgelegten Studien ARC003 und ARC004. Ich bitte daher um eine Relativierung der Aussagen aus der IQWiG Bewertung. Auch aus meiner klinischen Erfahrung kann ich bezeugen, dass eine erfolgreiche Desensibilisierung das Leben der Kinder und der Familien deutlich bessert. Sie werden „mutiger“ in Bezug auf die Teilnahme an sozialen Aktivitäten und verlieren ihre</p>	<p>Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angstzustände durch das Bewusstsein um einen effektiven Schutzzustand.</p> <p>In vielen Ländern Europas wird die orale Immuntherapie bei Erdnussallergikern schon mit nicht zugelassenen „Medikamenten“ wie käuflich erworbenen Erdnüsse, die zermörsert werden und vom Arzt selber ausgewogen werden, auch mit unterschiedlichsten Dosierungsprotokollen durchgeführt (14). Somit können aufgrund der hohen Allergenpotenz und nicht Standardisierung des Allergengemischs mögliche Schwankungen in der Immunogenität vorkommen und so ein hohes Sicherheitsrisiko für die Patientendarstellen. Mit Palforzia® steht nun erstmals ein zugelassenes, standardisiertes und kontrolliertes Therapieallergen in einem ebenfalls standardisierten und kontrollieren Dosierungsschema und somit besserem Sicherheitsrisikoprofil zur Verfügung. Wenn kein zugelassenes Medikament auf den deutschen Markt kommt, habe ich die Befürchtung, dass Ärzte- ähnlich zu anderen europäischen Ländern- die OIT für Erdnussallergische Kindern entweder als „Home-brew“- Therapievariante oder mittels Palforzia® als eine IGeL-Leistung anbieten werden. Dies würde zum einen ein Sicherheitsrisiko für unsere Patienten darstellen und zum anderen auch die soziale Ungleichheit fördern, da nur reiche Eltern sich eine solche Therapie dann leisten können.</p> <p>Bzgl. des Punktes vom IQWiG, dass in die bisherigen Studien einbezogenen Provokationstestungen, die DBPCFC (double blind placebo controlled food challenge), für den Endpunkt eines Therapieansprechens</p>	<p>auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptombfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptombfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptombfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Obgleich bezüglich der Symptombfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht herangezogen werden können, da sie keine Alltagssituation widerspiegeln, möchte ich mich als behandelnde Studienärztin und Wissenschaftlerin äußern. Eine klassische Symptombesserung mit Symptomscore-Besserung oder Medikamenten-Score-Besserung als primären Endpunkt wie bei Desensibilisierungsstudien für inhalative Allergene ist bei der Erdnussallergie nicht anwendbar, da im normalen Alltag keine Symptome zu messen sind. Die DBPCFC stellt den Goldstandard zur Diagnose einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie (15) dar. Zum anderen ist die DBPCFC aber auch eine etablierte Methodik in klinischen Studien zu Desensibilisierungstherapien, um die Erhöhung der Reaktionsschwelle zuverlässig zu bestimmen (z.B. wenig Schwankung in der Placebogruppe trotz einjähriger Zeit zwischen den beiden Provokationen in den hier vorgelegten Studien ((4, 5, 16). Es ist bislang das einzige, kontrollierte, standardisierte Verfahren, um die mögliche Erhöhung der Toleranzschwelle zu beurteilen (17, 18). Vom IQWiG wurde gefordert, dass ein Endpunkt für die Therapiestudien gewählt wird, welches dem Alltag der Patienten entspricht und somit alle Kofaktoren bei einer akzidentellen Reaktion wie körperliche Anstrengung oder Infekte mit einfließen können. Dies würde als einziger möglicher Endpunkt bedeuten, dass z.B. die Anzahl und die schwere der akzidentellen Reaktionen als Endpunkt gemessen werden. Dieser Endpunkt ist aber ein sehr subjektiver und retrospektiver. Von diesem Endpunkt würde ich als Wissenschaftlerin stark abraten, da es häufig nicht ganz glasklar ist, wenn Familien berichten, dass eine allergische Reaktion stattgefunden hat, ob dies auf die besagte Erdnuss oder vielleicht auch die gleichzeitig</p>	<p>Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüferin bzw. den Prüfer. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestehende Hausstaubmilbenallergie (plötzliche Augenschwellung bei der Oma oder Atemnot abends im Bett) der Auslöser der allergischen Reaktion ist. Meist wird ja auch nur vermutet, dass ein Allergen verspeist worden ist vor der Reaktion. Wissentlich verspeisen Erdnussallergiker das Allergen ja meist nicht. Diese Problematik wird sichtbar, wenn man die starke Schwankung der Jahresinzidenzen der akzidentellen Reaktionen bei Erdnussallergikern in unterschiedlichen Studien betrachtet (1, 19-23). Aus meiner Sicht ist die logische Schlussfolgerung, dass eine standardisierte, kontrollierte und damit vergleichbare Methodik zwingend für evidenzbasierte Aussagen erforderlich ist und dass die in der DBPCFC erhobene Reaktionsschwelle dafür am besten geeignet ist.</p> <p>Nichtsdestotrotz versuchten wir selber in einer eigenen, von uns durchgeführten Placebo- kontrollierten Investigator- initiated Studie zur OIT bei Erdnussallergischen Kindern die Frequenz der akzidentellen Erdnussreaktionen zu messen, in dem die Studienärztin sehr detailliert fragte und dann auch entschied, ob die Reaktion wirklich sicher auf Erdnuss zurückzuführen war. Es zeigte sich, dass in der Verumgruppe signifikant weniger akzidentelle Reaktionen auftraten als in der Placebogruppe in dem betrachteten Zeitraum (24). Ich glaube, dass eine gemessene Reaktionsschwellen-Erhöhung unter DBPCFC nach Therapie als klinischer Surrogatmarker dienen kann, um den erhöhten Schutz vor akzidentellen Reaktionen abzubilden. Wir konnten in einer investigator-initiated Studie eine inverse Korrelation zwischen Reaktionsschwelle und Anzahl der berichteten akzidentellen Reaktionen in der Vorgeschichte aufzeigen (25): Patienten, die während der Provokationstestung auf</p>	<p>Lebensqualität</p> <p><i>Food Allergy Independent Measure (FAIM), Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studien ARC003 und ARC010 Auswertungen zu den Instrumenten <i>Food Allergy Independent Measure (FAIM)</i> und <i>Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ)</i> vor und ordnet sie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der FAQLQ ist ein Instrument zur Erfassung von Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien. Der FAIM ist ein Instrument zur Erfassung des durch die Patientin bzw. den Patienten wahrgenommenen Risikos durch eine Lebensmittelallergie. Für beide Instrumente wurden sowohl Auswertungen zu patientenberichteten Versionen (für die Altersklassen 8 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre), als auch Auswertungen zu Befragungen der Eltern (für die Altersklassen 4 bis 12 Jahre und 13 bis 17 Jahre) vorgelegt.</p> <p>Ungeachtet der Prüfung der Validität der Instrumente ist die in den Studien durchgeführte Erhebung der Instrumente FAQLQ und FAIM nicht geeignet, um die patientenberichtete Morbidität/gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation adäquat zu erfassen. So ergeben sich für beide Messinstrumente diverse methodische Einschränkungen vor dem Hintergrund der gewählten Erhebungszeitpunkte, des gewählten Settings, des Bezugszeitraums und des ausgewerteten Anteils von <70 % der Studienteilnehmer. Insgesamt</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringere Erdnussmengen reagierten, hatten vor der Studie von mehr akzidentelle Expositionen berichtet als Patienten, die auf höhere Dosen während der Provokation reagierten.</p> <p>Bzgl. des Punktes vom IQWiG, dass der Schwellenwert von 1000mg Erdnussprotein nicht als Studienendpunkt anerkannt werden kann, möchte ich mit folgenden Argumenten dagegenhalten. Dazu muss aber folgendes dem Leser klar sein: In den hier eingereichten Studien war der Endpunkt definiert als Anzahl der Patient, die maximal 1000mg in der finalen Provokation vertrugen. Diese Patienten wiesen dann somit eine deutliche Reaktionsschwellen- Erhöhung auf, da sie bei Start der Therapie als Einschlusskriterium maximal 100mg Erdnussprotein vertrugen durften (siehe Einschlusskriterium der Studie: Reaktionsschwelle von 300mg, Patienten reagierten nicht bei 100mg sondern bei der nächsten Stufe der Provokation- nämlich 300mg Erdnussprotein). Im Median vertrugen die Patienten in den hier vorgelegten Studien bei der Provokation vor Start der Therapie nur 10mg Erdnussprotein (4, 5).</p> <p>In den Arbeitsgruppen um Remington und Baumert wurden Modellierungen durchgeführt, um die Erhöhung des Schwellenwerts an Erdnussprotein für das Auslösen von allergischen Symptomen mit einer daraus resultierenden Reduktion des Risikos für allergische Reaktionen nach versehentlichen Expositionen zu korrelieren (26-30). Dabei wurde die ermittelte klinische Reaktionsschwelle, die Menge an typischerweise verzehrten Lebensmitteln und die Konzentration des dabei konsumierten Erdnussproteins ermittelt und mit einbezogen. Es zeigte</p>	<p>liegen daher zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Diese Daten wären jedoch wichtig gewesen, um den Einfluss der Dauertherapie mit Erdnussprotein bei gleichzeitig beibehaltener erdnussvermeidender Diät auf die Patientinnen und Patienten beurteilen zu können.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich, dass bei Erreichen einer Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein, (d.h. der Patient reagiert auf 300 mg Erdnussprotein oder anders ausgedrückt, der Patient verträgt maximal 100 mg Erdnussprotein) das alltägliche Risiko bei akzidentellem Verzehr von Erdnüssen einer allergischen Reaktion zu erleiden, erheblich sinkt. Daraus abgeleitet entspricht bereits das Erreichen einer maximal tolerierten Dosis von 100 mg Erdnussprotein eine relevante Verbesserung für betroffene Patienten. In den Palforzia-Studien wurde diese Schwelle für die Nahrungsprovokation um das zehnfache angehoben auf 1000 mg Erdnussprotein.</p> <p>Kofaktoren und Komorbiditäten wurden in diesen Schwellenwert bereits einkalkuliert, so dass ich die Schwelle 1000 mg Erdnussprotein als klinisch relevant ansehe. 1000 mg ist deutlich höher als die typischen Größenordnungen von auftretenden versehentlichen Expositionen und symptomauslösenden Mengen an Erdnuss, welche in mit Erdnuss kontaminierten oder falsch bzw. unbeschrifteten Lebensmitteln im Bereich von weniger als 15 mg Erdnussprotein liegen (27). Unterstützend dazu hat die MIRABEL-Studie eine mediane symptomauslösende Dosis für allergische Reaktionen nach Erdnussexposition von etwa 125 mg Erdnussprotein bestimmt (31), was etwa 8-fach unter dem Schwellenwert 1000 mg liegt. Dua et. al hat 2019 in einer randomisierten und kontrollierten Studie gezeigt, dass der Einfluss von Kofaktoren auf große Mengen an Erdnussprotein von 1000 mg wahrscheinlich vernachlässigbar ist. Co-Faktoren können vor allem bei geringen Mengen an Erdnussprotein unter 100 mg zu einer signifikanten und substanzialen Verringerung des Schwellenwerts zur</p>	<p>gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomauslösenden Dosis führen. Dieser Effekt nimmt allerdings bei zunehmender Menge deutlich ab. Bereits bei Mengen an Erdnussprotein über 800 mg war in der Studie von Dua et al. kein Einfluss durch die Kofaktoren exercise und sleep deprivation mehr messbar (32).</p> <p>Die DBPCFC wurde in den vorliegenden Studien mit aufsteigenden Mengen an Erdnussprotein durchgeführt, sodass Patienten bei der Schwelle 1000 mg bereits kumulativ 2043 mg Erdnussprotein innerhalb der letzten 2-3 Stunden erfolgreich zu sich genommen haben, ohne dosislimitierende Reaktionen zu entwickeln. Zusammenfassend sehe ich den in den klinischen Studien zu Palforzia® erhobenen Toleranzschwellenwert von 1000 mg Erdnussprotein als geeignet an, um einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt zu demonstrieren. Dieser Endpunkt ist für die betroffenen Kinder mit Erdnussallergie von erheblicher Bedeutung und muss in die Bewertung miteinbezogen werden.</p> <p>Eine Desensibilisierung mit Palforzia® ist die erste zugelassene Therapie für Kinder mit Erdnussallergie. Ich sehe Palforzia® als effektive und wichtige Therapiemöglichkeit mit positiven Effekten für betroffene Kinder und deren Familien. Als behandelnde Ärztin würde ich gerne zukünftig die Möglichkeit haben, Palforzia® als Desensibilisierungstherapie meinen Patienten in Deutschland anzubieten.</p>	<p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katharina Blümchen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Blümchen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. 2000;137(6):749-55.
2. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
3. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy*. 2021;76(5):1367-84.
4. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, et al. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
5. Hourihane J, Beyer K, Abbas A, Fernández-Rivas M, Turner PJ, Blumchen K, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(10):728-39.
6. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
7. Hourihane Jo, Johnston D, Lieberman JA, Birchwood C, Acaster S, Marciniak A, et al. Improvement in disease-specific quality of life for peanut-allergic subjects receiving AR101 maintenance therapy. *Allergy: european journal of allergy and clinical immunology*. 2019;74:96-.
8. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):479-91 e10.
9. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):25.
10. Epstein Rigbi N, Katz Y, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Patient quality of life following induction of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):263-8.
11. Blumchen K, Shreffler Wayne G, Griffin Noelle M, Zawadzki R, Matthews J, Ibáñez MD, et al. Extended daily dosing of AR101 for peanut allergy results in higher tolerated doses and continued immunomodulation in subjects aged 4-17 years. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2020;16(SUPPL 1).
12. DunnGalvin A, McMahon A, Ponsonby A-L, Hsiao K-C, Tang MLK. The longitudinal impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) on health related quality of life (HRQL). 2017.
13. DunnGalvin A, Fleischer DM, Campbell DE, J OBH, Green TD, Sampson HA, et al. Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):216-24 e1.

14. Rodriguez Del Rio P, Alvarez-Perea A, Blumchen K, Caimmi D, Caubet JC, Konstantinopoulos AP, et al. Food immunotherapy practice: Nation differences across Europe, The FIND project. *Allergy*. 2021.
15. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021;5:195-243.
16. Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, du Toit G, Shreffler WG, Burks AW, et al. Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.
17. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008.
18. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
19. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6.
20. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):466-72.
21. Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, Asai Y, Chan E, Cheuk S, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:16.
22. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063-80.
23. Muraro A, Sublett JW, Haselkorn T, Nilsson C, Casale TB. Incidence of anaphylaxis and accidental peanut exposure: A systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(8):e12064.
24. Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2437-41 e3.
25. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):390-8.
26. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative risk assessment relating to adventitious presence of allergens in food: a probabilistic model applied to peanut in chocolate. *Risk Anal*. 2010;30(1):7-19.
27. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. *International Food Risk Analysis Journal*. 2013.
28. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):762-72.

29. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):457-65 e4.
30. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. *Adv Ther.* 2021;38(8):4321-32.
31. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(4):610-20.
32. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019.

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	03. Februar 2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)/Palforzia®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung im Versorgungskontext</p> <p>In Deutschland sind viele Patienten von Allergien betroffen. Sie stellen eine der wesentlichen Volkserkrankungen dar und betreffen alle Bevölkerungsschichten. Die kausale Behandlung von Allergien hat eine ca. 100-jährige Geschichte, viele häufig auftretende Allergien können mit der sog. Spezifischen Immuntherapie wirksam behandelt werden.</p> <p>Bei der Erdnussallergie handelt es sich um eine besonders schwere Erkrankung. Betroffen sind in Deutschland davon ca. 100.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 4-17 Jahren. Die Allergie bleibt bei 80% der Betroffenen auch im Erwachsenen-Alter bestehen.</p> <p>Im Bereich der Antiallergischen Immuntherapie erfüllt das Unternehmen Aimmune Therapeutics alle durch die Zulassungsbehörden geforderten neuen Standards einer Evidenz-basierten Herangehensweise im Prozess der zentralen Zulassung. Das Medikament Palforzia® wurde durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA, die Europäische Arzneimittelagentur EMA und schweizerische Zulassungsagentur Swissmedic für die Behandlung orale Immuntherapie bei einer bestätigten Erdnussallergie zur Behandlung von Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren zugelassen. Von den Behörden in England und Frankreich liegen aktuell positive Bewertungen zur Wirtschaftlichkeit des Produktes im Hinblick auf die Erstattung vor.</p> <p>Die Geburtsstunde des Unternehmens Aimmune Therapeutics im Jahr 2011 – damals noch unter dem Namen Allergen Research Corporation –</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist die direkte Antwort auf einen gemeinsamen Handlungsauftrag führender Interessenvertreter im Bereich der Nahrungsmittelallergien; darunter Eltern von Kindern mit schwerer Nahrungsmittelallergie, Patientenverbände, Ärzte, Vertreter der FDA und des US-amerikanischen National Institute of Health sowie der Pharmaindustrie. Im Rahmen einer Forschungstagung deckten sie eine große therapeutische Lücke für standardisierte Ansätze und Behandlungen für Nahrungsmittelallergiker auf.</p>	
<p>Ziel der Therapie</p> <p>Ziel der Therapie ist es, das Risiko des Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen aufgrund ungewollter Erdnusseexposition im Alltag möglichst zu vermindern. Zum einen soll beim Patienten der Schwellenwert der Menge an eingenommenem Erdnussprotein angehoben werden, ab dem eine anaphylaktische Reaktion auftreten kann. Bei unbehandelten Patienten liegt dieser Wert bei etwa 125mg, was einem halben Erdnusskern entspricht.</p> <p>Gleichzeitig sollen die Häufigkeit und der Schweregrad auftretender anaphylaktischer Reaktionen vermindert werden.</p> <p>Die versehentliche Einnahme von Erdnuss ist im Alltag sehr schwer zu verhindern. Auf vielen Lebensmittel-Verpackungen werden die enthaltenen Bestandteile unzureichend deklariert. Zudem besteht gerade bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der Gegebenheiten im sozialen Umfeld immer die Gefahr einer versehentlichen Exposition. In</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Folge treten anaphylaktische Reaktionen auf, die den Einsatz von Notfall-Medikation erfordern und stationär behandelt werden müssen. Diese anaphylaktischen Reaktionen verlaufen zum Teil schwer.</p> <p>Durch die Angst vor dem jederzeit möglichen Auftreten einer schweren anaphylaktischen Reaktion ist die Lebensqualität der Patienten und in der Folge auch deren Angehöriger stark eingeschränkt. Eine Teilnahme an sozialen Aktivitäten ist häufig nicht möglich. Die Patienten werden oft ausgegrenzt bzw. gelingt es regelmäßig nicht, dass das Umfeld den besonderen Anforderungen hinreichend gerecht werden kann.</p>	
<p>Anerkennung des Testverfahrens der DBPCFC</p> <p>Es ist kritisch zu würdigen, dass eine Anerkennung des Testverfahrens der DBPCFC durch das IQWiG nicht erfolgt. Dies hat eine Nichtbetrachtung der Ergebnisse zur Messung der Wirksamkeit des Produktes zur Folge. Das IQWiG führt als Begründung an, dass eine Einbeziehung von im Alltag vorhandenen Risikofaktoren, welche das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen verstärken können, durch den pU unterlassen worden ist und dieser Endpunkt folglich nicht geeignet sei, Rückschlüsse auf den Patienten-Alltag zu erlauben. Damit bringt sich das IQWiG, das allein auf einen größeren Schaden abstellt, in den Gegensatz zur EMA, die das Medikament bei einem Schaden, der den Nutzen überwiegt, gar nicht hätte zulassen dürfen.</p> <p>Bei der DBPCFC handelt es sich um einen in internationalen und nationalen Leitlinien anerkannten „Goldstandard“ in der Diagnostik von</p>	<p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensmittelallergien sowie der Messung der Effektivität von Medikamenten in der Immuntherapie.</p> <p>Die Leitlinien empfehlen ebenfalls die Fall-zu-Fall Konsultation mit wissenschaftlichen Behörden im Rahmen der Studienplanung. Der pU hat hierzu neben den europäischen Zulassungsbehörden auch Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut gehalten. Laut dessen Expertise kann dem Einfluss vorliegender Co-Faktoren Rechnung getragen werden, indem eine Wirksamkeitsstudie mit einem höheren primären Endpunkt durchgeführt wird. Der pU kam den Erkenntnissen voll umfänglich nach, indem er eine europäische Zulassungsstudie mit einem primären Endpunkt von 1.000mg initiierte.</p> <p>Der Begründung des IQWiG kann insofern, die fehlende Relevanz für den Patienten-Alltag betreffend, nicht gefolgt werden. In der Studie wurde das eventuelle Vorliegen von Co-Faktoren berücksichtigt. Die Ergebnisse bilden den Alltag der Patienten unter realen Bedingungen hinreichend ab. Die Wirksamkeit wurde mit dem gewählten Endpunkt bewiesen. Die Patienten haben höhere Mengen an Erdnussprotein vertragen, bevor anaphylaktischen Reaktionen auftraten, anaphylaktische Reaktionen waren seltener und der Gebrauch von Notfallmedikation nahm ab, was ebenfalls auf einen milderen Verlauf schließen lässt.</p>	<p>(Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptommfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Ogleich bezüglich der Symptommfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>
<p>Studiendauer</p> <p>Das IQWiG sieht nur Placebo-kontrollierte Langzeitstudien von 2-3 Jahren als relevant an, um langfristige Aussagen zum Behandlungseffekt treffen zu können. Da der pU Daten über einen kürzeren</p>	<p>Es liegen weitere Limitationen vor, die sich auf das gewählte Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung zurückführen lassen. So liegen für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, nur sehr begrenzt Daten vor. Auch sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen zu Kurzzeiteffekten einer</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtungszeitraum erbracht habe, ließe sich nur ein Kurzzeit-Effekt ablesen.</p> <p>Dieser Ansicht kann nicht gefolgt werden. Die Forderung nach Langzeit-Studien steht allgemein bei der Entwicklung von antiallergischen Immuntherapien im Bereich der Aero-Allergene im Raum. Bei Nahrungsmittel-Allergien ist der Sachstand jedoch anders. Zum einen ist die Dauer der Studien ausreichend, um einen Behandlungseffekt zu zeigen. Vorgelegte offene Studien, welche durch das IQWiG nicht in die Betrachtung einbezogen wurden, zeigen zudem, dass der Behandlungseffekt andauert und sich sogar bei fortschreitender Dauer verstärkt.</p> <p>Bei der Erdnussallergie handelt es sich um eine allergische Erkrankung, bei der potenziell lebensbedrohliche, schwere Anaphylaxien auftreten können. Aus diesem Grund hat der pU ebenfalls und mit Blick auf die EU-Leitlinien zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Antiallergischen Immuntherapie bei der Entwicklung des Studienprogrammes eng mit den Ansprechpartnern bei den o. g. Zulassungsbehörden und dem Paul-Ehrlich-Institut zusammengearbeitet. Danach wurde es aus ethischen Gründen nicht als angemessen erachtet, Kinder und Jugendliche im Placebo-Arm in einem langen Studiensetting dem Hoch-Risiko-Allergen unnötig lange auszusetzen.</p>	<p>Therapie mit Erdnussprotein möglich. Beides schränkt die Aussagesicherheit der Bewertung ein, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich bei einer Behandlung mit Erdnussprotein um eine Dauertherapie handelt.</p>
Weitere Anmerkungen	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bewertung des IQWiG erfolgte ohne Einbeziehung von Fachgesellschaften und Patientenorganisationen. Das Ergebnis der Bewertung wurde mit tendenziös-politischen Formulierungen durch das Institut „aggressiv“ verbreitet und in diversen Medien veröffentlicht. Mit Blick auf den offenen Verfahrensstand im AMNOG Prozess - bei dem das IQWiG lediglich als Auftragnehmer des G-BA agiert, der die Bewertungshoheit hat - ist diese Form der Öffentlichkeitsarbeit deutlich zu kritisieren.</p> <p>Zudem muss in Erwägung gezogen werden, dass im Fall der Nichtanerkennung des Endpunktes der Marktzugang auch für kommende Arzneimittel im Allergiebereich erschwert wird. Die Nichtanerkennung wissenschaftlicher Standards im EU-Zulassungsverfahren durch deutsche Entscheidungsträger stellt eine kaum zu nehmende Markteintrittsbarriere dar. Das IQWiG stellt sich gegen die Expertise und die Einschätzung der Zulassungsbehörde, deren Aufgabe es ist, Nutzen und Risiken einer neuen Therapie gegeneinander abzuwägen. Folgt der G-BA dieser Einschätzung würde die Zulassung konterkariert.</p> <p>In der Folge blieben betroffene Patienten weiterhin unterversorgt. Die Akzeptanz der Antiallergischen Immuntherapie würde weiterhin sinken. In der Folge bekämen weniger Patienten eine adäquate kausale Therapie mit entsprechenden Folgen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07. Februar 2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver (Palforzia)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Januar 2022 eine Nutzenbewertung für Erdnussprotein als entfettetes Pulver (Palforzia) von Aimmune Therapeutics Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Palforzia ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie. AR101 ist die erste zugelassene kausale Immuntherapie bei Erdnussallergie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung der Zulassungsstudien einen Beleg für einen geringeren Nutzen. Begründet wird dies mit negativen Effekten bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen und beim Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen. Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Beleg für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AMNutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: orgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme der Stallergenes GmbH

Datum	05. Februar 2022
Stellungnahme zu	AR 101/ Palforzia
Stellungnahme von	Stallergenes GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt zur folgenden Bewertung: Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten (1).</p> <p>Als wesentliche Gründe für diese Beurteilung führt das IQWiG eine nicht erkennbare Verbesserung der Lebensqualität sowie das Nebenwirkungsprofil von AR101 an (1).</p> <p>Zudem erkennt das IQWiG insgesamt keinen „therapeutisch relevanten Zusatznutzen“ (1)</p> <p>Bezüglich dieser Punkte möchten wir wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Lebensqualität: Die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund einer Erdnuss-Allergie kann erheblich sein (2).</p> <p>Besonders die Angst vor schweren allergischen Reaktionen bis hin zu tödlich verlaufenden Anaphylaxien bei versehentlicher Aufnahme von Erdnuss-Allergenen wird von 55% der Patienten bzw. deren Familien als belastend empfunden. Immerhin rund 10% der Familien geben an, „vor Angst wie gelähmt zu sein“ (2)</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“</p>

Stellungnehmer: Stellergenes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Therapie mit Erdnuss-Allergenen und damit einhergehender regelmäßigen und meist gut vertragenen kontrollierten Exposition kann dazu beitragen, diese Ängste abzubauen.</p> <p>Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt die ARTEMIS-Studie: „Bei allen Teilnehmern der AR 101-Gruppe und ihren Betreuern wurden deutliche Verbesserungen in den FAIM-Domänen beobachtet, die mit der Wahrscheinlichkeit schwerer Reaktionen und des Todes infolge einer versehentlichen Exposition verbunden sind“ (3)</p> <p>Nebenwirkungen: Im Rahmen der Beurteilung kommt auch das IQWiG zu dem Schluss, dass im Hinblick auf Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und schwere systemische allergische Reaktionen „kein höherer oder geringerer Schaden von AR 101 im Vergleich zu beobachtetem Abwarten“ belegt ist (1)</p> <p>Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von AR 101 gelangt die European Medicines Agency (EMA) zu der Beurteilung „Die Nebenwirkungen von Palforzia, einschließlich allergischer Reaktionen sind beherrschbar, indem entsprechende Hinweise für Patienten und Fachpersonal in den Produktinformationen befolgt werden (...).“ (4)</p> <p>Der therapeutisch relevante Zusatznutzen wird anders als vom IQWiG durch die Autoren der ARTEMIS-Studie als vorhanden bewertet: „Die orale Immuntherapie mit AR 101 führte zu einer schnellen Desensibilisierung gegenüber Erdnussprotein mit einem vorhersagbaren Sicherheitsprofil, das sich mit der Behandlung verbesserte, und einer da-</p>	<p>zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Stellergenes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit verbundenen Verbesserung der selbstberichteten und von Pflegekräften angegebenen Lebensqualität (...)“ (3)</p> <p>Auch die EMA sieht einen klaren Nutzen in der oralen AIT mit AR101: „Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Palforzia gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann“. (4)</p> <p>Auch die Deutsche Leitlinienkommission gelangt zu dem Ergebnis, dass die OIT mit AR 101 mit einem erheblichen Nutzen einhergeht. Die EMA-Zulassung und die klinischen Daten zu AR 101 führten im Update der S2k-Leitlinien zu IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien zu einer starken Empfehlung („strong consensus“): „Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit gesicherter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden.“ (5)</p> <p>Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass insbesondere für Patienten mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge Angst vor accidentärer Alimentation die OIT mit A101 einen patientenrelevanten Nutzen darstellt.</p>	<p>In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Stellergenes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stallergenes zur Dossierbewertung A21-135

Seite, 8 Zeile 8-9	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Abänderung der Formulierung: „Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie einen Beleg für einen geringeren Nutzen von AR 101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie und Einschränkung der Lebensqualität infolge Angst vor accidentärer Alimentation einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Nutzen von AR 101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten“</p>	<p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG_Berichte_Nr-1272_Dossierbewertung_A21_135_AR101
- (2) Lange_et-al_2021_White_Paper_Erdnussallergie_Teil 1
- (3) Lancet_Child Adolesc Health 2020_July 20_2020 (4) EMA_659751_2020
- (5) Worm_et_al_Allergologie select_Vol 5_2021_(195-243

5.10 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 07. Februar 2022 >>
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse), Handelsname: Palforzia
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Januar 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von AR101 als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat einen Wirkstoff in der Pipeline, der für ein ähnliches Indikationsgebiet vorgesehen ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Auf Seite 1 der Dossierbewertung stellt das IQWiG fest (¹IQWiG, 2022):</p> <p>Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen</p> <p>Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK stellt dies einen wertvollen Blickwinkel bei der Dossierbewertung dar, der dabei hilft die aktuelle Versorgungslandschaft sowie die Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte fundiert zu verstehen und zu bewerten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. AR101 (Erdnussallergie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2022 17.01.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5172/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Erdnussprotein_D-666.pdf.

5.11 Stellungnahme der ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Datum	07.02.2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen/Palforzia®
Stellungnahme von	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ALK-Abelló Arzneimittel GmbH (ALK) ist einer der führenden Hersteller von Produkten zur Allergie-Immuntherapie in Deutschland. Seit fast einem Jahrhundert engagiert sich ALK in der Forschung und entwickelt innovative Lösungen für die Behandlung von Allergien. In den letzten Jahren hat ALK zusammen mit seinen Kooperationspartnern in großem Umfang in die Forschung und Entwicklung neuer oraler evidenzbasierter Allergen-Tabletten (SLIT - sublinguale Immuntherapie) investiert. Inzwischen hat ALK in Deutschland Tabletten zur kausalen Behandlung von Allergien gegen Gräser- und Baumpollen, Hausstaubmilben, sowie Pollen von Ambrosia in Verkehr gebracht. In der weiteren Entwicklung des Produktportfolios laufen derzeit die ersten Studien zur Behandlung mit einem entsprechenden Produkt für die Behandlung von Erdnussallergie [1]. Aufgrund der Expertise über die ALK in Bezug auf Allergie-Immuntherapie verfügt, kann und möchte das Unternehmen zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patientenrelevanz der Erhöhung der tolerierten Dosis an Erdnussprotein im DBPCFC-Test (double blinde placebo controlled food challenge)2. Allergie- Immuntherapie: die beobachteten Nebenwirkungen sind Teil des Wirkmechanismus3. Bewertung des Zusatznutzens von Palforzia®	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Patientenrelevanz der Erhöhung der tolerierten Dosis an Erdnussprotein im DBPCFC-Test</p> <p>Aussage im Bewertungsbericht:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die „DBPCFC1 keine Alltagssituation“ abbilde und somit „deren Ausgang keine Vorhersagen bezüglich des zukünftigen Risikos und der Häufigkeit allergischer Reaktionen“ erlaube [2].</p> <p>Position ALK:</p> <p>Nach Auffassung von ALK ist die Toleranz von 1000 mg Erdnussprotein mit maximal milden Symptomen ein direkt patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Begründung der Position:</p> <p>Bei Nahrungsmittelallergien wie der Erdnussallergie ist eine Vermeidung der Allergene (Allergenkarenz) das Mittel der ersten Wahl, weil bisher keine heilenden Therapien verfügbar sind. Im Alltag kann jedoch trotz Allergenkarenz eine versehentliche Exposition nicht immer vermieden werden [3]. In der Literatur findet man Angaben, dass im Mittel eine versehentliche Exposition pro Patient alle 1 – 4 Jahre stattfindet [4], bzw. 55 % der Patientinnen und Patienten ein entsprechendes Ereignis innerhalb von 5 Jahren erfahren [3]. Zudem ist in den Fällen, in denen eine versehentliche Exposition gegenüber Erdnussallergen stattfindet, die Reaktion oft schwerwiegend bis hin zu lebensbedrohlichem allergischen Schock und in seltenen Fällen Tod [3]. Erdnussallergie ist bei Kindern und Jugendlichen die Nahrungsmittelallergie, die mit 23 % für die meisten anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel verantwortlich ist [5]. Erdnüsse bzw.</p>	<p><i>Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARC003 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARC010 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erdnussbestandteile finden sich in unserer hochtechnisierten Lebensmittelindustrie fast an jeder Stelle. Die Patientinnen und Patienten sind somit einem hohen Risiko ausgesetzt. Eine Verringerung des individuellen Risikos einer schwerwiegenden Reaktion ist ein wichtiges therapeutisches Ziel, für das ein hoher Bedarf besteht.</p> <p>Die grundsätzliche Relevanz einer versehentlichen Exposition gegenüber Erdnüssen wird auch vom IQWiG als ein patientenrelevantes Ereignis anerkannt und auch die potentielle Schwere wird vom Institut bestätigt [2]. Das Institut stellt jedoch infrage, inwiefern sich von dem Ergebnis der DBPCFC eine höhere Allergentoleranz im Alltag ableiten lässt. Aufgrund der Seltenheit versehentlicher Expositionen, insbesondere bei in klinische Studien eingeschlossenen, entsprechend geschulten und aufmerksamen Patientinnen und Patienten, müsste eine klinische Studie mit primärem Endpunkt „versehentliche Erdnussexposition“ bzw. „Schwere der Reaktion bei versehentlicher Allergenexposition“ sich über mehrere Jahre erstrecken und deutlich mehr Patientinnen und Patienten einschließen als bei einer bewussten Erdnussexposition, wie sie in einem DBPCFCTest erfolgt. Dies ist nicht praktikabel. Weiterhin ist zu betonen, dass es sich bei einem DBPCFC-Test nicht um die Erhebung eines Laborparameters handelt, für den dessen Korrelation mit den klinischen Effekten bzw. Symptomen erst validiert werden muss - es wird vielmehr die tatsächliche Reaktion einer Patientin/eines Patienten auf die Exposition mit Erdnussallergen getestet und anhand für die Patientin/den Patienten spürbarer Symptome evaluiert. Genau die Reaktion, die auch bei versehentlicher Exposition auftreten und patientenrelevante Symptome auslösen würde.</p>	<p>auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p> <p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da Erdnüsse in vielen Nahrungsmitteln verarbeitet werden, aber auch Erdnusskontaminationen von eigentlich erdnussfreien Produkten möglich sind (z.B. Schokolade, wenn auf der Produktionsstraße zuvor Erdnüsse verarbeitet wurden), ist eine vollständige Erdnusskarenz typischerweise nicht möglich. Klinisch ist es daher von hoher Relevanz, ob eine erdnussallergische Patientin und/oder ein erdnussallergischer Patient eine Exposition von bspw. 300 mg Erdnuss (was ca. 1 Erdnuss entspricht [6]) toleriert, oder ob er auf eine derartige Exposition mit einer allergischen Reaktion, im schlimmsten Fall mit dem Tod reagiert.</p> <p>Ein valider Diskussionspunkt wäre, inwiefern der festgelegte Schwellenwert eine Grenze ist, aus der sich ein klinisch relevanter Effekt für die Patientinnen und Patienten ableiten lässt. Diese Frage ist auch im Rahmen des Zulassungsprozesses von Palforzia® erörtert worden. Laut Bewertungsbericht der EMA (EPAR) wäre auch die Toleranz von 300 mg Erdnussprotein mit nur milden Symptomen ein relevantes Therapieziel, aufgrund von diversen Einflussfaktoren im natürlichen Setting könne jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass im Alltag dieselbe Menge vertragen wird wie im DBPCFC-Test [3]. Die Zulassungsbehörde kommt bei der Evaluation abschließend zu dem Schluss, dass die Toleranz von 1000 mg eine ausreichend hohe Dosis darstellt, um diesen Schwellenwert als klar klinisch relevant einzustufen, auch wenn die Toleranz unter artifiziellen Bedingungen in der Studie ermittelt wurde [3].</p> <p>Bei Erdnuss als sehr aggressivem Allergen ergeben klinische Daten und Modellierungen Schwellenwerte im unteren Milligramm-Bereich [7]., sodass eine Schwelle von 1000mg mehr als genug sein dürfte, um schwerwiegende Symptome bei versehentlicher Einnahme (was meist auf nicht deklarierte Zutaten zurückzuführen sein dürfte) zu verhindern.</p>	<p>für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptommfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Obgleich bezüglich der Symptommfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erhöhung der tolerierten Dosis Erdnussprotein ist a) das Therapieziel bei der spezifischen Immuntherapie mit Palforzia® und b) in einer Art und Weise operationalisiert, dass anhand des Endpunkts die klinische Relevanz des Ergebnisses bewertet werden kann.</p> <p>2. Allergie- Immuntherapie: Einschätzung des Nebenwirkungsprofils</p> <p>Aussage im Bewertungsbericht:</p> <p>Das IQWiG erkennt an, dass „im vorliegenden Anwendungsgebiet ein enger Zusammenhang zwischen Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten“ besteht, „da AR101 ein standardisiertes Erdnusspulver ist, also selbst das Allergen darstellt, durch dessen Gabe eine Desensibilisierung angestrebt wird“ [2]. Eine entsprechende qualitative Bewertung der beobachteten Ereignisse wird vom IQWiG jedoch nicht vorgenommen.</p> <p>Position ALK:</p> <p>Das beobachtete Nebenwirkungsprofil entspricht den erwarteten Reaktionen bei</p>	<p>Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Schwere UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer oralen Allergie-Immuntherapie mit Erdnussprotein. Die Ereignisse sind mit den positiven Ergebnissen im Bereich Morbidität in Relation zu setzen. Die beschriebenen Reaktionen sind also nicht Beweis für eine schlechte Verträglichkeit sondern für die tatsächlich ausgelöste Immunreaktion. Außerdem treten die Nebenwirkungen zeitlich begrenzt zusammen mit der Hyposensibilisierung auf, während der spätere Schutz von schwerwiegenden Symptomen deutlich länger anhalten dürfte.</p> <p>Begründung der Position:</p> <p>Die Bewertung einer Allergie-Immuntherapie wie Palforzia® ist eine Sondersituation der Nutzenbewertung, weil hier nicht auf die Linderung von Symptomen oder die Verlängerung des Überlebens abgestellt werden kann, da Patienten bei erfolgreich durchgeführter Allergenkarrenz weder Symptome noch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Wie oben bereits dargestellt ist eine vollständige Allergenkarrenz jedoch im Alltag schwer durchzuführen. Ziel der Therapie mit Palforzia® ist entsprechend auch nicht die Linderung von vorhandenen Symptomen, sondern zu erreichen, dass Patientinnen und Patienten bei versehentlicher Exposition keine schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Ereignisse erleiden. Um dieses Therapieziel zu erreichen, wird bei der Allergie-Immuntherapie durch die aktive Therapie – im Gegensatz zur Gabe von Placebo – gezielt eine Immunantwort ausgelöst, womit auch temporär das Risiko für entsprechende unerwünschte Ereignisse steigt. Hierbei wird durch ansteigende Gaben des Allergens (hier die Erdnuss) eine Toleranz des Immunsystems hinsichtlich des Allergens erzeugt. Da das Immunsystem genau gegenüber dem Allergen exponiert wird, auf das es allergisch reagiert, sind allergische Reaktionen zu Therapiebeginn vollständig</p>	<p><i>Spezifische UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt systemische allergische Reaktionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere systemische allergische Reaktionen hingegen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p> <p>Für die Endpunkte Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals (jeweils PT, UE) und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Die beobachteten Nachteile von Erdnussprotein – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UEs – zeigen sich nicht nur in der Anfangsphase der Dosissteigerung, sondern treten auch in der Erhaltungsphase auf. Insbesondere bei den systemischen allergischen Reaktionen ist im Studienverlauf keine Abnahme des gegenüber dem Kontrollarm deutlich erhöhten Risikos erkennbar.</p>

Stellungnehmer: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erwartbar. Im Unterschied zu den allergischen Reaktionen bei akzidentieller Exposition treten sie aber in einem kontrollierten Setting auf. Die erwarteten Reaktionen des Immunsystems auf Nahrungsmittelallergene können ein weites Spektrum umfassen, darunter Ausschlag, Verschlechterung von atopischer Dermatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Atemnot, Stridor, Husten, Rhinokonjunktivitis, systemische Hypotension, Tachykardie/Arrhythmie oder Herzstillstand [3, 5]. Die Ereignisse, für die das IQWiG einen geringeren Nutzen ableitet, sind systemische allergische Reaktionen, Bauchschmerzen, Bauchschmerzen im Oberkörper, Juckreiz im Mundraum, Parästhesie oral, Engegefühl im Hals und Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths – dementsprechend allesamt Ereignisse, die konsistent mit dem erwarteten Symptomspektrum einer nicht schwerwiegenden allergischen Reaktion sind. Die Ereignisse wurden auch vom IQWiG als „nicht schwerwiegend“ bewertet [2].</p> <p>Das beobachtete Nebenwirkungsprofil ist eine direkte Konsequenz aus dem Wirkmechanismus von Palforzia®. Solange keine versehentliche Exposition mit Erdnussproteinen auftritt, verspüren die Patienten auf der anderen Seite keinen direkt positiven Effekt der Therapie. Trotz dieser Konstellation haben lediglich ca. 10 % der Patientinnen und Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen (11,6 % in der Studie ARC003 und 9,1 % in der Studie ARC010) [8]. Die Tatsache, dass ca. 90 % der Patientinnen und Patienten die Therapie nicht abgebrochen haben, ist ein klarer Indikator dafür, dass das Erreichen des Therapieziels (Erhöhung der Allergentoleranz) für einen überwiegenden Anteil der Patienten ein</p>	

Stellungnehmer: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größeres Gewicht hatte als die temporär auftretenden unerwünschten Ereignisse.</p>	
<p>3. Bewertung des Zusatznutzens von Palforzia®</p> <p>Aussage im Bewertungsbericht:</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung „ausschließlich negative Effekte mit jeweils beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“ woraus zusammenfassend ein „Beleg für einen geringeren Nutzen von AR101 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten“ resultiere [2].</p> <p>Position ALK:</p> <p>Die Einordnung der Nebenwirkungen war in der Studie ausschließlich nicht schwerwiegend oder lebensbedrohlich Nach Auffassung von ALK resultiert aus den Studienergebnissen zu Palforzia® ein mindestens geringer Zusatznutzen. Erstmals steht für Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie ein Präparat zur Allergie- Immuntherapie zur Verfügung, mit dem die Toleranzschwelle der Patientinnen und Patienten erhöht werden kann.</p> <p>Begründung der Position:</p> <p>Die Toleranz von bis zu 1000 mg Erdnussprotein ist ein patientenrelevanter Endpunkt (s. Ausführungen zu Punkt 1). Laut EPAR erreichen ca. 50 % der Patientinnen und Patienten eine Toleranz einer Einzeldosis von 1000 mg Erdnussprotein, 70 % von 600 mg und 75 % eine Einzeldosis von 300 mg [3]. Aus diesem Ergebnis kann mit ausreichender Sicherheit auf eine entsprechend höhere Toleranz und die Vermeidung von schwerwiegenden Ereignissen im Alltag</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschlossen werden. Eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie eine „Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ stellen nach § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung einen beträchtlichen Zusatznutzen dar [9]. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse sind erwartbar und dem Therapieprinzip zuzuordnen. Im Unterschied zu akzidentiellen Reaktionen treten sie meist nur zu Therapiebeginn und in einem kontrollierten Setting auf und sind damit, falls erforderlich, einer direkten Therapie zugänglich. Sie sind darüber hinaus als nicht schwerwiegend/nicht schwer eingestuft (s. Ausführungen zu Punkt 2) und damit in der Gesamtschau in einem Rahmen, der eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens nicht rechtfertigt.</p>	<p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätspunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnahmer: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH

Zu spezifischen Aspekten des IQWiG-Bewertungsberichts A21-135 wird nicht Stellung genommen.

Literaturverzeichnis

1. ALK-Abelló Arzneimittel GmbH (2021): ALK, Pipeline für die Entwicklung von Tabletten-basierter Immuntherapie. [Zugriff: 19.01.2022]. URL: <https://www.alk.net/our-science/pipeline>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1272; AR101 (Erdnussallergie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5172/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Erdnussprotein_D-666.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Palforzia, European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 20.01.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palforzia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC (2015): Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J*;8(1):20.
5. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. (2021): Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*; 5:195-243.
6. Müller C. (Deutsche Apothekerzeitung) (2021): EU lässt Palforzia gegen Erdnussallergie zu. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/01/04/eu-laesst-erstes-arzneimittel-gegen-erdnussallergie-zu/chapter:all>.
7. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2009): Schwellenwerte zur Allergenkennzeichnung von Lebensmitteln – Expertengespräch im Rahmen der BMELV-Konferenz 2008 „Allergien: Bessere Information, höhere Lebensqualität“ am 15. Oktober 2008 in Berlin. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.bfr.bund.de/cm/350/schwellenwerte_zur_allergenkennzeichnung_von_lebensmitteln_tagungsband.pdf.
8. Aimmune (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L.,samen (Erdnüsse) (Palforzia®); Modul 1. [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5168/2021_10_14_Modul1_Erdnussprotein.pdf.
9. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V fürErstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); § 5 Zusatznutzen. [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>

5.12 Stellungnahme der Elbekliniken (Dr. Kleinheinz)

Datum	02.02.2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen (Erdnüsse)/Palforzia®
Stellungnahme von	Dr. med. Andreas Kleinheinz Klinik für Dermatologie Elbe Klinikum Buxtehude

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Kleinheinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Erdnussallergie ist eine schwere chronische Erkrankung, deren „Behandlung“ lange auf strikte Erdnussvermeidung und symptomatischer Therapie von dennoch auftretenden allergischen Reaktionen begrenzt war (1-3). Die Desensibilisierungstherapie mit Palforzia® stellt für betroffene Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren nun erstmals eine echte evidenzbasierte, kontrollierte Behandlungsoption dar, die die Möglichkeit bietet eine allergische Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss bedeutsam abzumildern bzw. zu verhindern und den Kindern und ihrem sozialen Umfeld so ein angstfreies Leben ermöglicht. In unserer Klinik behandeln wir bereits 5 Kinder mit Palforzia®.</p> <p>Bei Patienten mit einer Erdnussallergie können bei Kontakt mit dem entsprechenden Allergen allergische Symptome auftreten, die insbesondere bei Erdnussallergie lebensbedrohlich sein können (2, 4). Dabei ist die Schwere der auftretenden allergischen Symptome aufgrund von Exposition mit Erdnuss grundsätzlich nicht vorhersehbar. Trotz strikter Vermeidung und ständiger Achtsamkeit, treten bei erdnussallergischen Kindern immer noch schwere anaphylaktische Reaktionen aufgrund von versehentlichem Kontakt auf (5, 6). Dies führt zu hohem Stress und Angstzuständen bei Betroffenen und deren Angehörigen und belastet das Alltagsleben sehr (7-9). Hervorzuheben ist hier die besondere Situation, dass die Lebensqualität von Erdnussallergikern nicht durch ständige Symptome beeinträchtigt wird, sondern durch das grundsätzlich bestehende Risiko einer schweren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Kleinheinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allergischen Reaktion oder Anaphylaxie nach Allergenkontakt (2, 7, 8, 10, 11). Insbesondere in den bei uns regelmäßig durchgeführten Schulungen für Anaphylaxiepatienten (AGATE) werden die Ängste und Sorgen der Patienten aber vor allem der Eltern offensichtlich. Die Angst vor dem versehentlichen Kontakt mit dem Allergen Erdnuss stellt für diese Familien eine enorme Belastung dar und belastet das Familiensystem sehr. Insbesondere nach dem Schulungsteil Ökotrophologie wird vielen Betroffenen klar, wie komplex und vielschichtig die Kennzeichnungen auf Lebensmitteln sind. Und was es für den täglichen Einkauf bedeutet, aber auch was es für Eltern bedeutet, ihre Kinder in die Selbständigkeit und damit auch die „Ernährungsfreiheit“ zu entlassen.</p> <p>Mit Palforzia® haben wir nun die Möglichkeit, bei den Betroffenen durch kontrollierte, kontinuierliche und ansteigende Exposition mit den relevanten Allergenen in gleichbleibender Qualität, eine Toleranz zu etablieren, die allergischen Symptomen infolge von versehentlichem Kontakt im Alltag vorbeugt (bzw. deutlich abmildert) und die Patienten vor besonders schweren, potenziell lebensbedrohlichen Symptomen zu schützen (12, 13). Für die Betroffenen und uns Behandler ist es wichtig, zwischen den im Alltag unvorhergesehenen und psychisch enorm belastenden Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss und den in der frühen Phase der Desensibilisierung ausgelösten, vorhersehbaren und in der Regel gut beherrschbaren Reaktionen zu unterscheiden. Nach erfolgreicher Desensibilisierung gewinnen die Patienten ein hohes Maß an Kontrolle und Schutz gegen im Alltag auftretende Expositionen und damit viel an Lebensqualität zurück. Dies ist insbesondere durch den wahrgenommenen Schutz begründet, der</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Kleinheinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowohl bei den Betroffenen als auch bei den Angehörigen im Alltag für eine signifikante Reduktion der psychischen Belastung führt. Es geht also primär um das Verlieren der Angst vor allergischen Reaktionen und weniger darum, erdnusshaltige Lebensmittel aktiv in die Ernährung aufnehmen zu können (11).</p> <p>Nach meiner Einschätzung überwiegt der spätere Nutzen bei Patienten das in der frühen Behandlungsphase mit Palforzia® erhöhte Risiko möglicher behandlungsbedingter allergischer Reaktionen. Die Nutzen-Risiko Abwägung erfolgt in enger Absprache zwischen uns Behandlern und den Betroffenen sowie deren Eltern. Daher ist es entsprechend in den aktuellen Leitlinien formuliert: Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie angeboten werden (1).</p> <p>Insgesamt stellt Palforzia® für die Betroffenen eine völlig neue Option einer kontrollierten, evidenzbasierten Desensibilisierung, die einen großen Nutzen für die Patienten bietet.</p>	<p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätspunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Kleinheinz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätspunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kleinheinz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021;5:195-243.
2. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy*. 2021;76(5):1367-84.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
4. Lieberman J. Severity of Peanut Allergy and the Unmet Gaps in Care: A Call to Action. *Am J Manag Care*. 2018;24:S412-S8.
5. Trendelenburg V, Blümchen K, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Suboptimal care of peanut allergic children in Germany concerning professional dietary advice and the supply of self-injectable epinephrine. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(3):P38.
6. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322-30.
7. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
8. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2).
9. Lange L. Quality of life in the setting of anaphylaxis and food allergy. *Allergo J Int*. 2014;23(7):252-60.
10. Nowak-Wegrzyn A, Hass SL, Donelson SM, Robison D, Cameron A, Etschmaier M, et al. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(2).
11. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
12. de Silva D, Rodriguez Del Rio P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Wegrzyn A, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022.
13. Brown KR, Baker J, Vereda A, Beyer K, Burks AW, du Toit G, et al. Safety of Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Five Phase 3 Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021.

5.13 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Datum	02.02.2022
Stellungnahme zu	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von <i>Arachis hypogaea</i> L., semen (Erdnüsse)/Palforza®
Stellungnahme von	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) vertreten durch Prof. Dr. med. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, 1. Vorsitzender GPA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel einer Desensibilisierung bei Erdnussallergie</p> <p>Die Erdnussallergie ist eine Erkrankung, bei der Betroffene bereits durch Spuren des Allergens schwere, potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktionen erleiden können. Im Vergleich zu anderen Allergien ist die Erdnussallergie in Deutschland der häufigste Grund für eine Anaphylaxie bei Kindern (1-3). Bisher existiert keine zugelassene, kausale Therapie für die Behandlung der Erdnussallergie, daher war die Versorgung der Betroffenen auf strikte Vermeidung von Erdnüssen und die rein symptomatische Behandlung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition limitiert. Trotz Vermeidung kommt es immer wieder zu versehentlichem Kontakt mit Erdnuss, dabei können bereits kleinste Mengen lebensbedrohliche Reaktionen verursachen (4-7). So beruht die Belastung der Betroffenen und ihrer Angehörigen sowohl auf der Symptomatik der allergischen Reaktionen als auch der ständigen Angst vor diesen Reaktionen, die zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität des gesamten sozialen Umfelds führt (6, 8-11).</p> <p>Mit Palforzia® steht nun erstmals eine zugelassene Allergen-Immuntherapie für erdnussallergische Kinder in Deutschland zur Verfügung. Dabei bietet Palforzia® einen kontrollierten, standardisierten Ansatz zur Desensibilisierung der Patienten. Die Desensibilisierung wird in 3 aufeinanderfolgenden Phasen durchgeführt, wobei die initiale Aufdosierung und die erste Dosis jeder neuen Dosissteigerungsstufe unter ärztlicher Aufsicht in einer spezialisierten Gesundheitseinrichtung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchgeführt werden, die auf die Versorgung potenziell schwerer allergischer Reaktionen vorbereitet ist (12-14). Es besteht ein natürliches Risiko für das Auftreten von allergischen Reaktionen als Nebenwirkung der Immuntherapie, diese sind aber vorhersehbar und in der Regel gut beherrschbar (15, 16). Insbesondere daher ist ein standardisiertes und kontrolliertes Therapieallergen zwingend notwendig, um die teilweise praktizierte Verwendung unkontrollierter Präparate bzw. einfacher Erdnuss-Extrakte zu verhindern und so die Sicherheit der Kinder zu gewährleisten (17-19). Das primäre Ziel dieser Therapie ist der langfristige Zugewinn an Kontrolle und Schutz für den Patienten vor unvorhersehbaren schweren allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit dem Allergen, die trotz strikter Vermeidung immer wieder auftreten (20).</p> <p>Eine DBPCFC ist der Goldstandard für die Diagnose einer klinisch relevanten Allergie. In klinischen Studien zu Allergen-Immuntherapien ist die Erhebung des therapeutischen Effekts mittels DBPCFC als Provokationstestung die beste Methode.</p> <p>Wie das IQWiG richtig anmerkt, bildet die in den Studien als Endpunkt gewählte Provokationstestung (<i>double-blind placebo-controlled food challenge</i>; DBPCFC) nicht direkt den Alltag der Patientinnen und Patienten ab. In einer klinischen Studie zur Wirksamkeit einer Desensibilisierungstherapie stellt die DBPCFC allerdings die einzige geeignete Methode dar, um eine kontrollierte, standardisierte und unverzerrte Erfassung der Wirksamkeit der Therapie im Sinne von einer</p>	<p>[...]</p> <p><i>Symptombefreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC (double-blind, placebo-controlled food challenge)</i></p> <p>Die DBPCFC ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Provokation auf Nahrungsmittel und umfasst zwei Provokationstestungen: an einem Tag wird das zu testende Nahrungsmittel und an einem anderen Tag ein Placebo-Präparat verwendet. Die Nahrungsmittelprovokation mittels DBPCFC gilt als etablierter Standard in der vorliegenden Indikation. In den Studien ARC003 und ARC010 erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der DBPCFC an einem Tag Erdnussmehl, an einem anderen Tag Hafermehl (Placebo-Provokation) in aufsteigender Dosierung im Abstand von 20 bis 30 Minuten. Die Provokationstestungen</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion der Symptomschwere und insbesondere der Erhöhung der Toleranzschwelle abzubilden.</p> <p>Dabei ist insbesondere der gewählte klinisch relevante Schwellenwert von 1000 mg (3-4 Erdnüsse) Erdnussprotein zu unterstreichen. Das Erreichen dieser Toleranzschwelle reduziert das Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen im Alltag erheblich und ist zwingend als patientenrelevant anzusehen und in die Bewertung mit einzubeziehen (21-25). Dieser Schwellenwert übersteigt die im Alltag bei versehentlichen Expositionen typisch auftretende Menge an Erdnussallergen um ein Vielfaches (21). Dabei ist der vom IQWiG ebenfalls erwähnte Einfluss von Co-Faktoren bei diesem Schwellenwert durch einen ausreichenden Sicherheitspuffer berücksichtigt. Zum einen wurde in der Beobachtungsstudie MIRABEL eine mediane symptomauslösende Dosis für allergische Reaktionen nach Exposition von etwa 125 mg festgestellt (5). Zum anderen sinkt der Einfluss von Co-Faktoren mit steigender Menge an exponiertem Erdnussprotein und war in einer kontrollierten Studie bei 1000 mg nicht mehr relevant messbar gewesen (26).</p> <p>Eine Erhebung der Wirksamkeit in klinischen Studien ausschließlich über die versehentlichen Expositionen ist nicht zuverlässig und aussagekräftig. Patienten und deren Angehörige können eine im Alltag aufgetretene Reaktion häufig nicht dem einen spezifischen auslösenden Allergen eindeutig zuordnen. Es liegen oft weitere Nahrungsmittelallergien vor, wodurch die Einschätzung, ob tatsächlich eine versehentliche Exposition mit Erdnussprotein vorlag, oftmals gar nicht möglich ist. Zudem ist der</p>	<p>durften dabei maximal 7 Tage auseinanderliegen. Es fanden in beiden Studien zwei DBPCFCs im Studienverlauf statt, zum Zeitpunkt des Screenings (Screening-DBPCFC) und am Ende der Behandlungsphase (Exit-DBPCFC). Im Rahmen der DBPCFC wurde die Patientin bzw. der Patient auf das Tolerieren konsekutiver Einzeldosen von Erdnussprotein (oder Placebo) getestet. Dabei wurde in der Screening-DBPCFC in der Studie ARCO03 bis maximal 100 mg Erdnussprotein (kumulativ 143 mg) und in der Studie ARCO10 bis maximal 300 mg Erdnussprotein (kumulativ 443 mg) provoziert. In der Exit-DBPCFC wurde in beiden Studien bis maximal 1000 mg (kumulativ 2043 mg) provoziert. Die Patientinnen und Patienten wurden während der DBPCFC von einer Ärztin bzw. einem Arzt medizinisch überwacht, die/der nicht in die Gabe bzw. Eskalation der Studienmedikation involviert war und auch nicht in dem Zusammenhang auftretende UEs bewertete. Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien. Eine Dosis galt als toleriert, wenn nach der Einnahme entweder keine Symptome auftreten oder die entwickelten Symptome mild oder moderat und nicht systemisch waren, und sich ohne therapeutische Intervention von selbst auflösen. Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 40 nicht die 300 mg-Dosis erreichten, durften nicht an der Exit-DBPCFC teilnehmen.</p> <p>Das erfolgreiche Bestehen einer medizinisch überwachten Nahrungsmittelprovokation wird in der Literatur als Surrogat für die Wirksamkeit einer Desensibilisierung beschrieben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grund für eine nicht erkannte allergische Reaktion nach versehentlicher Exposition nicht klar (d.h. eine ausreichende Desensibilisierung, der Einfluss von Co-Faktoren, das Ausmaß der Erdnuss-Vermeidung etc.). Daher wäre die alleinige Erfassung allergischer Reaktionen nach versehentlicher Exposition mit deutlichen Unsicherheiten und Ungenauigkeiten behaftet.</p> <p>Aus den geschilderten Gründen sieht die GPA den in den klinischen Studien zu Palforzia® erhobenen Toleranzschwellenwert von 1000 mg Erdnussprotein als geeignet an, um einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt in der Nahrungsmittelprovokation zu demonstrieren. Dieser Endpunkt ist patienten-relevant und sollte unbedingt in die Nutzenbewertung mit einbezogen werden.</p> <p>Die Intensität und Schwere der Nebenwirkung reduziert sich im Laufe der Behandlung mit Palforzia®. Die Nebenwirkungen wiegen den Nutzen nicht auf.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Palforzia® zeigte sich in allen Studien konsistent, gut behandelbar und verbesserte sich im Verlauf der Behandlung zunehmend (14, 16). Aufgrund der Natur der Behandlung können insbesondere zu Beginn der Therapie allergische Reaktionen auftreten. Diese sind meist mild oder moderat und gut behandelbar. Palforzia® bietet als Desensibilisierungstherapie ein Verfahren, bei dem den Betroffenen das Allergen verabreicht wird, gegen welches sie allergisch sind. Die Entscheidung für eine Therapie wird zuvor</p>	<p>Im Alltag können verschiedene Co-Faktoren Einfluss auf die allergische Reaktion nach einer versehentlichen Erdnussexposition haben. So können z.B. sportliche Aktivität oder eine akute Erkrankungen Einfluss auf das Ausmaß der allergischen Reaktion haben. Des Weiteren ist die „Dosis“ einer versehentlichen Erdnussexposition variabel. Diese Einflussfaktoren werden im Rahmen einer DBPCFC ausgeschlossen bzw. kontrolliert. Daher ist auf Basis der DBPCFC keine hinreichend sichere Vorhersage bezüglich des zukünftigen Risikos oder der Häufigkeit allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition sowie der Schwere zukünftiger allergischer Reaktionen nach Erdnussexposition im Alltag möglich.</p> <p>Daher wird der vom pharmazeutischen Unternehmer posthoc definierte Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ nicht per se als valides Surrogat für das Auftreten von allergischen Reaktionen nach versehentlicher Erdnussexposition im Alltag angesehen. Die Symptomfreiheit im Rahmen der Provokationstestung wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Obgleich bezüglich der Symptomfreiheit in der Exit-DBPCFC ein Vorteil von Erdnussprotein gegenüber Placebo beobachtet wird, spiegelt sich dieser nicht in dem von der Provokationstestung unabhängigen im</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemeinsam von Ärzten, Betroffenen und deren Angehörigen unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen (27). Aufgrund der Natur einer Erdnussallergie als IgE vermittelte Allergie vom Typ I, treten allergische Reaktionen meist innerhalb von 2 Stunden auf und sind daher leicht abseh- und damit auch gut behandelbar.</p> <p>Es ist hierbei entscheidend, zwischen den behandlungsbedingten möglichen Reaktionen und den im Alltag nach versehentlichem Kontakt auftretenden, unerwarteten und unvorhersehbaren Reaktionen zu unterscheiden. Unvorhersehbare und unerwartete Reaktionen führen bei Erdnussallergikern und deren sozialem Umfeld zu situativen Ängsten und Stress. Durch eine erfolgreiche Desensibilisierungstherapie mit Palforzia® erreichen die Patienten einen ausreichenden Schutz im Alltag vor unvorhersehbaren allergischen Reaktionen nach versehentlichem Kontakt mit Erdnuss, und somit eine direkte Linderung der täglichen Sorgen und Ängste (8, 20-22).</p> <p>Hervorzuheben ist hierbei, dass sich das Nebenwirkungsprofil, d.h. die prozentuale Verteilung des Schweregrads der unerwünschten Ereignisse, im Laufe der Studien kontinuierlich verbessert. Dieser Aspekt wird in dem Fazit der Bewertung des IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt, ist für diese Art der Therapie allerdings von erheblicher Bedeutung für die Patientinnen und Patienten (15).</p> <p>Dabei ist die Kontextualisierung wichtig: Das IQWiG benennt natürlich korrekt, dass die Patienten auch unter der Dauertherapie in ihrer Ernährung eingeschränkt sind. Dennoch erlaubt a) ein entsprechender Schutz vor allergischen Reaktionen nach Kontakt mit Erdnuss Spuren und</p>	<p>patientenrelevanten Endpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen wider. Es ist unklar, ob dies allein auf die kurze Studiendauer zurückzuführen ist. Ob sich die Vorteile in der Provokationstestung im weiteren Verlauf in einer Reduktion der allergischen Reaktionen (sowohl Reaktionen infolge versehentlicher Exposition sowie im Allgemeinen) niederschlagen, kann nur durch eine längere Studiendauer/Nachbeobachtung beantwortet werden.</p> <p><i>Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC</i></p> <p>Die Einstufung des Schweregrads auftretender Reaktionen erfolgte mit geringfügigen Abweichungen von den PRACTALL-Leitlinien durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt. Die Reduktion der Symptomschwere nach Einnahme einer Provokationsdosis ist patientenrelevant. Die in den Ausführungen zur DBPCFC genannten Unsicherheiten beim Endpunkt „Symptommfreiheit in allen getesteten Dosen (maximal 1000 mg) in der Exit-DBPCFC“ gelten für diesen Endpunkt gleichermaßen.</p> <p>Für den Endpunkt „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein in der Exit-DBPCFC“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Erdnussprotein gegenüber beobachtendem Abwarten.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) ein daraus wachsendes Bewusstsein für den desensibilisierten Zustand den Patienten, mehr und sorgenfreier am sozialen Leben teilzunehmen. So ist beispielsweise ein Restaurantbesuch oder das Essen außerhalb von Zuhause für diese Kinder und deren Familien dann doch möglich und ohne Ängste verbunden.</p> <p>Insgesamt überwiegt der Zugewinn an Kontrolle und Schutz im Alltag das natürliche Risiko vorhersehbarer, behandlungsbedingter allergischer Reaktionen, die in Frequenz und Intensität im Laufe der Behandlung mit Palforzia® abnehmen, deutlich. Palforzia® ist als Desensibilisierungstherapie eine wertvolle und die einzige Therapieoption für erdnussallergische Patienten und für die allergologische Versorgung der entsprechenden Kinder von enormer Bedeutung. Demzufolge hat die aktuelle Deutsche Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien (Worm et al 2021) eine klare Empfehlung zum Einsatz der Therapie mit Palforzia als einzig zugelassenem Präparat zur oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie gegeben:</p> <p>"Bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit bestätigter Diagnose einer systemischen Erdnussallergie sollte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung eine orale Immuntherapie mit einem zugelassenen Präparat angeboten werden."</p>	<p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie für Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, liegen für die Nutzenbewertung von Erdnussprotein die Ergebnisse der beiden Studie ARC003 und ARC010 vor. Diese Studien ermöglichen vergleichende Aussagen für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten.</p> <p>In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen der Studie keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die während der DBPCFC-Exit-Provokationstestung erhobenen Endpunkte zu „Symptomfreiheit in allen getesteten Dosen“ sowie „Maximale Symptomschwere in allen getesteten Dosen an Erdnussprotein“ jeweils statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In dem von der Provokationstestung unabhängigen, patientenrelevanten Endpunkt „Allergische Reaktionen infolge</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>versehentlicher Exposition mit Erdnüssen“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile.</p> <p>Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für eine Behandlung mit Erdnussprotein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten Nachteile ableiten. So zeigt sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ ein statistisch signifikanter Nachteil für Erdnussprotein gegenüber dem beobachtenden Abwarten, während bei der Gesamtrate der SUE und der schweren UE jeweils keine Vor- oder Nachteile ableitbar sind. Der in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt gesehene Nachteil für Erdnussprotein zeigt sich im Detail auch in den spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich unter einer Behandlung mit Erdnussprotein in den Endpunkten zur Symptomatik im Rahmen der Provokationstestung Vorteile unter Studienbedingungen, die jedoch in patientenrelevanten Endpunkten außerhalb der Situation einer Provokationstestung nicht bestätigt werden konnten. In dem Morbiditätsendpunkt allergische Reaktionen infolge versehentlicher Exposition mit Erdnüssen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aussagen zur Lebensqualität, die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet eine zentrale Rolle spielen, sind aufgrund der nicht verwertbaren Daten nicht möglich. In den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschließlich negative Effekte. Dabei wird bei den Nebenwirkungen insgesamt ein bedeutsamer Nachteil der Behandlung mit Erdnussprotein im Vergleich zum beobachtenden Abwarten festgestellt.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass in diesem Fall weder die Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen noch die Vorteile, die sich ausschließlich in Morbiditätsendpunkten im Rahmen der Food-Challenge DBPCFC zeigen, überwiegen.</p> <p>Im Ergebnis ist für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie im Alter von 4 bis 17 Jahren sowie Patienten, die während der Therapie 18 Jahre alt werden, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GPA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, Kohli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-37 e1.
2. Worm M, Eckermann O, Dolle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(21):367-75.
3. Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select*. 2017;1(1):21-7.
4. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, Crevel RW, Houben GF, Brooke-Taylor S, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):156-64.
5. Deschildre A, Elegbede CF, Just J, Bruyere O, Van der Brempt X, Papadopoulos A, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(4):610-20.
6. Lieberman JA, Gupta RS, Knibb RC, Haselkorn T, Tilles S, Mack DP, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy*. 2021;76(5):1367-84.
7. Maris I, Dolle-Bierke S, Renaudin JM, Lange L, Koehli A, Spindler T, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2021;76(5):1517-27.
8. Schnadt S, Zeitler S, Ryan R, Gallop K, Acaster S, Blümchen K. Studie Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL). *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020.
9. DunnGalvin A, Rivas MF, Fisher HR, Feeney M, Timmermans F, Regent L, et al. APPEAL (Allergy to Peanuts ImPacting Emotions and Life): Pan-European Results on Peanut Allergy Impact on Allergic Individuals, Parents and Caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2).
10. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(5):378-82.
11. Shemesh E, Annunziato RA, Ambrose MA, Ravid NL, Mullarkey C, Rubes M, et al. Child and parental reports of bullying in a consecutive sample of children with food allergy. *Pediatrics*. 2013;131(1):e10-7.
12. Blum LA, Ahrens B, Klimek L, Beyer K, Gerstlauer M, Hamelmann E, et al. White paper peanut allergy—part 2: Diagnosis of peanut allergy with special emphasis on molecular component diagnostics. *Allergo Journal International*. 2021;30(8):270-81.
13. Klimek L, Lange L, Blum LA, Klimek F, Nemat K, Reese I, et al. White paper on peanut allergy: treatment pathway. *Allergo Journal International*. 2021;30(8):287-9.
14. Aimmune Therapeutics. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - AR101, entfettetes Pulver von *Arachis hypogaea* L., semen (Erdnüsse) (Palforzia®) 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/>.

15. de Silva D, Rodriguez Del Rio P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Wegrzyn A, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022.
16. Brown KR, Baker J, Vereda A, Beyer K, Burks AW, du Toit G, et al. Safety of Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Five Phase 3 Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021.
17. Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, Vickery BP. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):494-506.
18. Moghaddam AE, Hillson WR, Noti M, Gartlan KH, Johnson S, Thomas B, et al. Dry roasting enhances peanut-induced allergic sensitization across mucosal and cutaneous routes in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1453-6.
19. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):1077-81.
20. Blackman AC, Anagnostou A. Identification of goals and barriers to treatment from 92 consecutive consultations with families considering peanut oral immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519869763.
21. Rimbaud L, Heraud F, La Vieille S, Leblanc JC, Crepet A. Quantitative Risk Assessment Relating to the Inadvertent Presence of Peanut Allergens in Various Food Products. *International Food Risk Analysis Journal*. 2013.
22. Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):457-65 e4.
23. Remington BC, Krone T, Kim EH, Bird JA, Green TD, Lack G, et al. Estimated risk reduction to packaged food reactions by epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):488-93 e2.
24. Remington BC, Krone T, Koppelman SJ. Quantitative risk reduction through peanut immunotherapy: Safety benefits of an increased threshold in Europe. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):762-72.
25. Yu S, Smith A, Hass S, Wu E, Chai X, Zhou J, et al. The Risk Reduction of Accidental Exposure-Related Systemic Allergic Reactions Extrapolated Based on Food Challenge Data After 1 Year of Peanut Oral Immunotherapy. *Adv Ther*. 2021;38(8):4321-32.
26. Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, Durham SR, Kimber I, Mills C, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019.
27. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021;5:195-243.

D Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis
hypogaea L., semen (Erdnüsse)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Februar 2022
von 10.00 Uhr bis 11.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH:**

Frau Abbenhaus

Herr Dr. Zeitler

Herr Prof. Dr. Schönermark

Herr Dr. Hantke

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Hamelmann

Frau Prof. Dr. Worm

Angemeldete Teilnehmende für das **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Beyer

Angemeldeter Teilnehmender für das **Elbe Klinikum Buxtehude:**

Herr Dr. Kleinheinz

Angemeldeter Teilnehmender für den **Ärzteverband deutscher Allergologen e. V. (AeDA):**

Herr Prof. Dr. Klimek

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA):**

Herr Dr. Lange

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Holweg

Herr Dütting

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Hoppe

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stellergenes GmbH:**

Herr Dr. Valentin

Frau Dr. Kreuzberger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Ederle

Herr Tossmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ALK-Abelló Arzneimittel GmbH:**

Herr Prof. Dr. Wüstenberg

Frau Dr. Mette

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag, erste Anhörung nach § 35 a, Erdnussprotein zur Behandlung von Erdnussallergien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 17 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Aimmune Therapeutics Germany GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Stellergenes GmbH, GlaxoSmithKline und ALK-Arzneimittel GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, also die DGAKI, die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, GPA, Frau Professor Beyer von der Charité Berlin als Studienärztin und Frau Privatdozentin Dr. Blümchen vom Universitätsklinikum Frankfurt, die auch Studienärztin war, Herr Dr. Andreas Kleinheinz vom Elbe Klinikum Buxtehude, von den Verbänden der Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V., hier Herr Professor Dr. Klimek, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Aimmune Therapeutics Deutschland GmbH müssten zugeschaltet sein Frau Abbenhaus, Herr Dr. Zeitler, Herr Prof. Schönermark, Herr Dr. Hantke, für die DGAKI Herr Professor Hamelmann und Frau Professor Worm, für die Charité Frau Professor Beyer, aus Frankfurt Frau Dr. Blümchen, für Buxtehude Herr Dr. Kleinheinz, für die AeDA Herr Professor Klimek – Fragezeichen, er fehlt noch –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin Herr Dr. Lange – Fragezeichen –, für Novartis Herr Holweg und Herr Dütting, für Stellergenes Herr Dr. Valentin und Frau Dr. Kreuzberger, für Glaxo Frau Dr. Ederle und Herr Tossman – Fragezeichen –, für ALK-Abelló Arzneimittel Herr Professor Wüstenberg und Frau Dr. Mette, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Hoppe sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Aha, wir haben jetzt Herrn Klimek und Herrn Tossman dabei; okay.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, insbesondere bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, aber auch auf den Wirkstoff insgesamt einzugehen und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Abbenhaus, Sie haben das Wort.

Frau Abbenhaus (Aimmune Therapeutics): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung unseres Produkts Palforzia, dem einzigen bisher von EMA, FDA und Swissmedic zugelassenen Produkt bei Erdnussallergie. Seitens Aimmune sind mit mir vertreten Herr Dr. Zeitler, verantwortlich für Medizin und Market Access, Herr Professor Schönermark und Herr Dr. Hantke vonseiten der SKC Beratungsgesellschaft, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt haben, und mein Name ist Kim Abbenhaus, ich bin Geschäftsführerin für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Die Erdnussallergie, um die es heute geht, ist bei Kindern und Jugendlichen die häufigste Ursache für nahrungsbedingte Anaphylaxie; leider bleibt diese bei 80 Prozent der Betroffenen bestehen. Wir sehen in Studien, dass selbst bei strikter Vermeidung ein versehentlicher Kontakt mit Erdnussallergien nicht ausgeschlossen werden kann und bereits kleinste Mengen eine allergische Reaktion auslösen. Als Folge führt die Erdnussallergie für ganze Familien zu starken Einschränkungen. Zum Beispiel fühlen sich drei Viertel aller Betroffenen entsprechend isoliert.

Aus dieser Situation heraus entstand ein Produkt von Patienten für Patienten. Es haben sich nämlich vor gut zehn Jahren Patientenvertreter mit Behörden und Wissenschaft zusammengetan, um endlich eine Lösung in Form einer wirksamen standardisierten Therapie zu entwickeln. Erst nachdem bei einer gegründeten Forschungsgruppe vielversprechende Ergebnisse sichtbar wurden, wurde im Jahr 2015 die heutige Firma Aimmune Therapeutics gegründet, um ganz klar den Wirkstoff AR101 zur Marktreife zu begleiten und schlussendlich für Patienten weltweit zur Verfügung zu stellen. Diese Wurzeln in einer Patienteninitiative merken wir bei Aimmune jeden einzelnen Tag, und genau deshalb sind wir so unglaublich stolz, dass wir nun zum ersten Mal überhaupt auf Basis evidenzbasierter Medizin eine Therapieoption für Erdnussallergiker anbieten können.

In einem aufwendigen und dem weltweit größten Studienprogramm zur Erdnussallergie konnten wir die Evidenz erbringen, dass die Therapie mit Palforzia durch die Erhöhung des Stellenwerts der Reaktion auf Erdnussprotein sehr wirksam ist und das bei zumeist milden bis moderaten Nebenwirkungen. Dies wurde bereits letzten Sommer im Konsens aller Fachgesellschaften in der neuen S2K-Leitlinie Nahrungsmittelallergie so bestätigt. Wir wollen Kindern und Jugendlichen mit einer bestätigten Erdnussallergie im Alter von vier bis 17 Jahren einen proaktiven Ansatz bieten, um das Risiko und die Schwere einer allergischen Reaktion bei einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Erdnussprotein zu reduzieren.

Wenn wir einmal genauer hinschauen: Unsere doppelblinden placebokontrollierten internationalen Studien ARTEMIS und PALISADE zeigen klar auf, dass der Nutzen der Therapie mit Palforzia dem Risiko überwiegt, und entsprechend sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Palforzia. Der primäre Endpunkt, das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 600 bzw. 1.000 mg, der mittels doppelblind placebokontrollierter Food Challenge erhoben wurde, wurde vor Beginn der Studien abgestimmt, und zwar mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA, aber auch mit dem Paul-Ehrlich-Institut als Rapporteur der Zulassungsstudie ARTEMIS. Es steht auch im Einklang mit den gültigen Leitlinien zu klinischen Studien bei oraler Immuntherapie. Auch in den letzten Wochen haben in anderen Ländern wie in England das NICE oder in Frankreich das HAS in ihren Bewertungen den Endpunkt der Studien als patientenrelevant bestätigt.

Wenn ich mich an die Beratungsgespräche mit dem G-BA zurückerinnere, dann wurde uns auch dort bestätigt, dass eine Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptommfreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant sei. Entsprechend können Sie sich vorstellen, dass wir über die Einschätzung des IQWiG zur Bewertung des primären Endpunktes mittels der doppelblinden placebokontrollierten Food Challenge überrascht waren; denn genau anhand dieser Food Challenge zeigt sich doch, dass 58 Prozent der Patienten in der europäischen ARTEMIS-Studie zum Studienende 1.000 mg Erdnussprotein vertragen konnten – im Vergleich dazu in der Placebogruppe 2 Prozent. 1.000 mg Erdnussprotein entsprechen circa vier Erdnusskernen. Damit haben diese Kinder, die zu Beginn der Studie im Median 10 mg Erdnussprotein vertragen haben, hinterher die circa 100-fache Menge vertragen und damit auch ein Vielfaches der durchschnittlich zu erwartenden Erdnussproteinmenge bei einer ungewollten Exposition. Mit diesem deutlich ausgeprägten Sicherheitspuffer ist auch der Einfluss eventueller Kofaktoren entsprechend berücksichtigt.

In der Verlängerungsstudie, die wir im Dossier angeboten haben, zeigen wir, dass 80,8 Prozent der Palforzia-Patienten nach zwei Jahren bereits 2.000 mg ohne dosislimitierende Faktoren tolerieren, also von einer anhaltenden Therapie zusätzlich profitieren. Außerdem sinkt durch die Behandlung mit Palforzia die mittels doppelblind placebokontrollierter Food Challenge erhobene Symptomschwere nach Erdnusskontakt nicht nur grundsätzlich, sondern auch spezifisch in allen erhobenen Organklassen. Dabei sollten wir berücksichtigen, dass 98 Prozent der Nebenwirkungen, die wir in der ARTEMIS-Studie gesehen haben, mild oder moderat und damit gut handhabbar waren. Außerdem nahm die Anzahl der Nebenwirkungen im Verlauf der Behandlung entsprechend ab.

Abschließend möchte ich noch darauf hinweisen, dass Erdnuss nicht gleich Erdnuss ist. Palforzia ist eben nicht einfach nur ein Erdnusspulver, sondern ein standardisiertes qualitätskontrolliertes Medikament. Das bedeutet, dass alle Allergene immer in einer vergleichbaren Menge und Potenz enthalten sind und mögliche schädliche Bestandteile natürlicher Erdnüsse wie zum Beispiel das stark lebertoxische Aflatoxin B genauestens kontrolliert und entsprechend der Vorgaben für Arzneimittel geprüft sind.

Zusammengefasst sind wir überzeugt, dass der Nutzen einer Behandlung mit Palforzia das Risiko deutlich überwiegt und damit erdnussallergischen Kindern und Jugendlichen hilft, das Risiko und die Schwere einer allergischen Reaktion bei einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Erdnussprotein zu reduzieren. Unser Ziel ist es, heute mit Ihnen alle offenen Fragen zu erörtern und Sie damit vom Nutzen Palforzias zu überzeugen, damit wir gemäß unseren Firmenwurzeln möglichst schnell betroffenen Kindern und Jugendlichen mit Erdnussallergie helfen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Abbenhaus, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Desensibilisierung mit Erdnussprotein ein? Anknüpfend an das, was Frau Abbenhaus gesagt hat: Wie schätzen Sie die Nachhaltigkeit der Behandlung ein? Gibt es Erkenntnisse, über welchen Zeitraum nach erfolgreicher Beendigung der Desensibilisierung mit Erdnussprotein eine für die Allergiker und Allergikerinnen schützende Wirkung bei versehentlicher Exposition eintritt, bezogen auf unerwünschte allergische Reaktionen? Dann würde mich noch interessieren, wie der Stellenwert der Behandlung eingeschätzt wird, möglicherweise bezogen auf unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der Allergieschwere. Also: Gibt es Unterschiede bezogen auf hochallergische versus weniger stark allergische Kinder und Jugendliche? Vielleicht könnten Sie dazu ein paar Takte sagen. – Ich stelle jetzt nur noch für das Protokoll fest, dass Herr Dr. Lange vom GPA seit 10:08 Uhr zugeschaltet ist. – Wer möchte dazu etwas sagen? Bitte im Chat melden. Frau Beyer, bitte.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ganz herzlichen Dank für die Frage. Das sind genau die Dinge, die wir uns auch fragen. Wir als Klinikerinnen und Kliniker und insbesondere Ärztinnen und Ärzte, die bereits Erfahrungen mit der oralen Immuntherapie haben, können sagen, dass es wirklich ein Zusatznutzen für den Patienten ist. Die Schwellenwerterhöhung ist klinisch relevant, weil wir ungefähr wissen, welche Mengen akzidentelle allergische Reaktionen auslösen und die Patienten durch diese Schwellenwerterhöhung wirklich einen Mehrwert haben. Wenn Sie fragen, wie lange dieser Nutzen bestehen bleibt, so muss man darauf hinweisen, dass wir auch den wenigen Patienten, die eine natürliche Toleranz entwickeln, empfehlen, weiterhin regelmäßig Erdnussprodukte zu essen. So kann man davon ausgehen, dass Patienten, die eine Therapie zum Beispiel über drei bis fünf Jahre durchgeführt haben und eine deutliche Erhöhung des Schwellenwerts zeigen, gegebenenfalls langfristig – – Wenn wir sagen, sie haben ihre Schwellenwerterhöhung oder einige werden wirklich klinisch tolerant, das heißt, sie erreichen die Höchstdosis, dann würde man auch diesen Patienten empfehlen, danach weiterhin regelmäßig Erdnussprodukte zu essen, genau wie den Patienten, die eine natürliche Toleranz haben.

Wir haben diese Erfahrung bereits. Wie Frau Abbenhaus sagte, läuft die Forschung zur oralen Immuntherapie seit vielen Jahren. Wir haben Patienten, die bereits auf Produkte, selbstgemachte Produkte, in Forschungen lange Zeit orale Immuntherapie haben und heute glücklich drei- bis fünf- bis siebenmal pro Woche Erdnussprodukte zu sich nehmen, um diese erreichte Toleranz aufrechtzuerhalten. – Die letzte Frage habe ich ehrlicherweise vergessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die letzte Frage war: Gibt es einen Unterschied bei hochallergischen oder weniger stark allergischen Kindern und Jugendlichen?

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Auch das ist eine exzellente Frage. Hier muss man ganz klar sagen: Was die Firma gewagt hat, ist, an die hochallergischen Patienten heranzugehen, und gerade diese in die Studie einzuschließen. In anderen Untersuchungen konnte man feststellen,

dass die Patienten, die vielleicht bereits am Beginn etwas höhere Schwellen haben oder nicht so stark reagieren, Patienten sind, die durch die Therapie mehr oder weniger – wie wir das als Kliniker nennen – ohne große Nebenwirkungen durchrauschen. Ja, ich denke, es ist auf jeden Fall für Patienten, die nicht so eine starke Allergie haben, die aber trotzdem akzidentell auch stärker reagieren können, hilfreich. Die Firma konnte durch das Produkt zeigen, dass es gerade bei Patienten wirkt, die hochallergisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Beyer. – Jetzt habe ich Frau Dr. Blümchen, Herrn Dr. Lange und Herrn Professor Hamelmann. – Bitte schön, Frau Blümchen.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Guten Morgen! Ich möchte Frau Beyer in der Aussage unterstützen. Sie müssen sich vorstellen, dass es für Erdnussallergiker nicht darum geht – das war auch eine Sache, die das IQWiG ja angemerkt hat –, dass sie irgendwann Erdnüsse essen können. Das Ziel dieser Patienten ist etwas ganz anderes. Das Ziel ist, dass sie vor akzidentellen Reaktionen, also vor versehentlichem Genuss von Erdnuss mit anschließender allergischer Reaktion geschützt sind. Wir wissen, dass im Median der Erdnussallergiker etwa bei 125 mg Erdnussprotein reagiert; das konnte eine französische Studie zeigen. Wenn man überlegt, wenn sich die Reaktionsschwelle nach einem Jahr Therapie etwa auf 1.000 mg anhebt, dann ist das für einen Großteil dieser Patienten ein großer Erfolg.

Das Ziel der Patienten, das sagen sie auch immer, ist nicht, Erdnüsse zu essen, weil sie Erdnüsse nicht mögen, sie wollen Erdnüsse nicht frei essen, sondern sie wollen einfach nur vor diesen akzidentellen Reaktionen geschützt werden. Dadurch werden sie mutiger. Sie müssen sich vorstellen: Bei jedem Bissen Essen, das die Patienten zu sich nehmen, egal, ob es im Restaurant ist, bei der Oma, in der Eisdiele, ist immer diese Angst dabei, dass Patienten eine allergische Reaktion haben können, und diese Angst zu minimieren, ist das Ziel der Patienten und auch unser Ziel als Ärzte. Deshalb denken wir, dass der Endpunkt mit dieser validierten Maßnahme der doppelblinden placebokontrollierten Food Challenge sehr wertvoll und aussagekräftig ist. Wir konnten einmal bei den Hochallergikern, aber auch in einer eigenen Studie zeigen, dass es selbst bei nicht hochallergischen erdnussallergischen Patienten zu einer Schwellenwerterhöhung kommt, sodass sie zum Beispiel komplett tolerant werden, also die höchste Dosis der Provokation erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Blümchen. – Herr Dr. Lange, dann Herr Professor Hamelmann, Frau Bickel, KBV. – Herr Dr. Lange. – Sie müssen sich entmuten.

Herr Dr. Lange (GPA): Funktioniert es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Lange (GPA): Gut, okay. Entschuldigung. Ich bin mit Telefon und Computer verbunden; deshalb ist es etwas schwierig. – Also, was ich zu den beiden noch ergänzen wollte: Ich stimme allem zu, was Frau Beyer und Frau Blümchen gesagt haben. Was ich zum Verständnis ganz wichtig finde, ist, dass Erdnussallergie genauso wie Asthma und viele andere Erkrankungen ganz unterschiedliche Schweregrade haben kann. Das heißt, wir haben Patienten, die wenig betroffen und nicht so ängstlich sind und wenige Reaktionen haben. Aber wir haben auch Patienten, die sehr schwer betroffen sind, die auf leichte Expositionen schwer reagieren und deshalb eine sehr schlechte Lebensqualität haben. Wichtig für uns ist, dass wir mit Palforzia ein Medikament haben, das gerade die schwerbetroffenen Patienten behandeln kann und uns zum ersten Mal eine Möglichkeit gibt, Patienten, bei denen es nicht reicht, zu sagen, meiden und Notfallset mitführen, sondern die häufig betroffen und eingeschränkt sind, zu therapieren und ihnen eine Therapieoption bringen zu können. Deshalb sind wir sehr froh über die Möglichkeit, die wir jetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Lange. – Herr Professor Hamelmann, dann Frau Bickel, erste Frage KBV. – Herr Professor Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (DGAKI): Es tut mir leid, ich habe auch technische Probleme. – Vielen Dank für die Möglichkeit, uns hier einzubringen. Ich spreche heute einmal als Kinderarzt, Allergologe, zum anderen als Vizepräsident der DGAKI zu Ihnen. Wir sind sehr glücklich, dass es dieses neue Medikament zumindest am Horizont verfügbar gibt. Ich möchte noch einmal kurz den Blick schärfen, worum es heute eigentlich geht. Es geht um Kinder und Jugendliche mit Erdnussallergie. Das ist eine Gruppe von Patienten, die auf der einen Seite sehr stark betroffen sind, weil sie eine starke Einschränkung der Lebensqualität für die ganze Familie mit sich bringen, zum anderen wirklich unter starken Symptomen, schweren anaphylaktischen Reaktionen leiden. Das Besondere an dieser Gruppe ist, dass sie in den letzten Jahren und Jahrzehnten tatsächlich immer mehr geworden sind. Während wir bei atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis oder Asthma eher eine Plateauphase auf einem sehr hohen Niveau erreicht haben, ist das eine Gruppe von Patienten und Patientinnen, die in den letzten Jahren tatsächlich immer mehr zugenommen hat, sodass die Erdnussallergie in dieser Altersgruppe die klinisch wirklich relevanteste Allergieform darstellt und auch die Allergieform darstellt, die am häufigsten zu anaphylaktischen Reaktionen gegen Nahrungsmittel insgesamt in dieser Altersgruppe auftritt. Also: Wir haben tatsächlich ein wichtiges klinisches Problem vor uns. Wir haben als Alternative zu dem, was wir bisher anbieten, als einziges diese orale Immuntherapie verfügbar. Dass die bisherige Alternative nicht ausreicht, zeigen uns die Daten aus dem Anaphylaxie-Register, wo wir sehen, wie häufig bei Kindern und Jugendlichen eine schwere Erdnussallergie zu anaphylaktischen Reaktionen und auch sehr schweren anaphylaktischen Reaktionen und Krankenhausaufenthalten geführt hat.

Ich möchte das, was meine Kolleginnen und Kollegen alles komplett richtig angeführt haben, durch die Daten ergänzen, die jetzt über die Langzeitstudie verfügbar sind. Dort gibt es die Phase III-Studie, die verlängert wurde, wo Teile der Patientinnen und Patienten noch verlängert wurden und insgesamt über zwei Jahre behandelt werden. Dort zeigt sich sehr schön, dass einerseits die Nebenwirkungsrate deutlich abnimmt. Das heißt, man gewöhnt sich an das spezifische Allergen. Die Kinder und Jugendlichen reagieren dann weniger häufig, weniger stark auf die Einnahme dieses Medikamentes, und zum anderen zeigt sich, dass die Wirkstärke zunimmt, dass man nicht nur den in der einen Phase avisierten Schwellenwert von 1.000 mg relativ gut verträgt oder die meisten Patienten gut vertragen, sondern dass jetzt die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten bereits 2.000 mg, also entsprechend etwa sechs Erdnusskerne, gut verträgt.

Das zeigt also: Die Medikation ist wirksam, ist in der klinischen Wirksamkeit als relevant, als sinnvoll einzustufen, und die Nebenwirkungen nehmen ab, sind vor allem gut steuerbar. Das ist der Unterschied zu der akzidentellen Einnahme. Sie wissen, wann sie das Erdnusspulver einnehmen und können darauf reagieren, sie wissen, mit welchen Reaktionen sie rechnen müssen. Also eine ganz klare Zusammenfassung vonseiten der DGAKI: Wir sind sehr froh, dass es diese neue Option gibt, und wir sagen: Hier gibt es ganz klar Patientinnen und Patienten, die eine solche Therapie benötigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamelmann. – Jetzt ergänzend Frau Professor Worm, dann käme Frau Bickel von der KBV, Frau Preukschat vom IQWiG, Frau Hager vom GKV-SV und Frau Teupen von der PatV. – Frau Professor Worm noch.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ganz herzlichen Dank. – Ich würde mich den Worten meiner Kolleginnen und Kollegen anschließen. Ich will auch nicht alles wiederholen. Ich denke, Ihnen ist allen klar: Die Erdnussallergie ist die schwerste Form der Nahrungsmittelallergie, und wir haben bis heute keine Therapie verfügbar, außer dass wir unseren Patienten sagen müssen, das muss gemieden werden, und wir wissen, dass es vielfach nicht gelingt und dass die Patienten – das haben Sie auch schon gehört – in der Lebensqualität eingeschränkt sind.

Ich möchte aus Sicht der Fachgesellschaft herausstellen – ich leite die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie, wir haben die aktuelle Leitlinie zum Management der

Nahrungsmittelallergie mit den hier anwesenden Kolleginnen und Kollegen erarbeitet –: Wir haben keine evidenzbasierte Therapie für die Nahrungsmittelallergie, und das macht gerade für die Erdnuss-allergie Sinn, eben aufgrund der Schwere. Frau Professor Beyer hat es angesprochen; was wir nicht wollen, ist, dass in einzelnen Zentren irgendwelche Dinge gemischt werden und unkontrolliert, nicht qualitätskontrolliert Patienten und Patientinnen zugeführt werden. Deshalb ist vom Grundsatz her a) eine standardisierte, in Studien geprüfte Therapie dringend erforderlich. b) Es gibt ein paar Dinge – das IQWiG hat die sicherlich richtig aufgegriffen –, die mit der Nahrungsmittelallergie als solches assoziiert sind, nämlich: Wir haben als Standardverfahren nur die Provokationstestung, die gewisse Dinge wie Alltagszusatzwirkungen nicht berücksichtigt. Aber es ist nicht nur in Deutschland, sondern in ganz Europa und international der Goldstandard, um erstens die Nahrungsmittelallergie zu diagnostizieren, aber auch über die Zeit – – Wir setzen es auch bei Erwachsenen zum Beispiel regelmäßig ein, um die Mengen zu bestimmen, bei denen Patienten reagieren. Also noch mal: Es ist der wirklich hohe Medical Need für diese Patientengruppe der Erdnussallergie, den ich hier herausstreichen möchte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Worm. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker, weil Sie eben ausgeführt haben, dass es unterschiedliche Betroffenheiten gibt, also welche, die weniger stark betroffen sind und welche, die stärker betroffen sind. Vielleicht könnten Sie den Anteil der Patienten und Patientinnen nennen, die stärker betroffen sind. Sie haben gesagt, das ist die schwerste Form der Nahrungsmittelallergie. Vielleicht könnten Sie die Folgen nennen, also anaphylaktischer Schock. Ist das zum Teil mit Todesfolge verbunden? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich dieser Food Challenge. Welche Reaktionen zeigten die Patienten im Placeboarm, also die, die letztendlich nur mit diesen Mengen konfrontiert waren ohne die Desensibilisierung? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Auf die Frage hat sich Herr Dr. Lange gemeldet, und dann müsste vom pU noch jemand kommen. – Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Also, zum einen zu den Reaktionen, die wir haben: Es gibt Todesfälle. Die Erdnuss ist eine der häufigsten Ursachen für tödliche Anaphylaxien in dem Anaphylaxie-Register, das es gibt, wenn es um Nahrungsmittel geht und bei Kindern und Jugendlichen. Das ist aber nicht so sehr der Hauptgrund. Wir versuchen, die Patienten durch die Therapie nicht primär vor dem Tod, sondern vor täglichen Reaktionen zu bewahren. Sie müssen sich vorstellen, dass eine Mutter, deren Kind eine Erdnussallergie hat, jeden Tag Angst hat, wenn das Kind in die Schule geht und dort irgendwo etwas isst, sich auf dem Weg vom Bäcker etwas holt, in der Kantine irgendwas isst, von Klassenkameraden etwas zugeschoben bekommt, und die sagen, da ist nichts drin, iss mal, mach dir keine Sorgen, und dieses Kind hat dann, wenn es eine niedrige Schwelle hat, vielleicht jeden Tag Übelkeit oder Erbrechen oder zumindest alle paar Tage mal Luftnot und muss nach Hause, kann nicht ordentlich am Schulbetrieb teilnehmen.

Eine Anhebung der Schwelle auf eine höhere Stufe ist tatsächlich für diese Patienten extrem bedeutsam. Es geht nicht darum, dass dieses Kind nicht stirbt, sondern es geht darum, dass dieses Kind normal leben kann, dass die Familie essen gehen kann und keine Angst haben muss, dass sie irgendwo einkaufen können usw. Wenn man sich die Spurenhinweisekennzeichnung und die Studien, die es dazu gibt, anschaut, wissen wir, dass die Spurenkennzeichnung auf Lebensmitteln, auf verpackten Lebensmitteln, nicht besonders gut ist, sondern dass man Spuren von Allergenen in vielen Nahrungsmitteln findet, auch wenn es nicht gekennzeichnet ist, sodass man eigentlich nicht mehr sicher einkaufen kann, wenn man sehr empfindlich auf Erdnüsse ist. Das ist für die Patienten das Hauptthema. Das Hauptthema ist, dass sie sich ernähren können, dass sie ihre Kinder gesund ernähren können und dass die Kinder normal am Leben teilnehmen können. Dafür machen wir die Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Bickel hatte noch gefragt: Kann man quantifizieren, wie viel Prozent der Gruppe der Hochallergischen zuzuordnen und wie viele im Mittelfeld anzusiedeln sind? Gibt es da irgendwas, was man griffig formulieren könnte?

Herr Dr. Lange (GPA): Darf ich die Frage an Frau Beyer weitergeben? Frau Beyer ist von uns diejenige, die am besten immer in solche Studien involviert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Frau Beyer.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Wenn man sagen will, welche Patienten stark betroffen und weniger stark betroffen sind, müsste man sich Daten von Pumphrey anschauen, der gezeigt hat, dass Patienten, die schwerste, auch tödliche anaphylaktische Reaktionen auf Erdnuss hatten, zuvor zum Teil nur milde Reaktionen haben. Deshalb kann man es nach meiner Meinung nicht so ganz grob in Patienten mit schwerer oder milder Erdnussallergie einteilen. Man kann schauen, dass Patienten auf höhere Dosen reagieren; das sind für uns die Patienten, bei denen wir sagen, das ist in der Regel ein milderer Verlauf, weil die weniger ein Risiko haben, akzidentelle Reaktionen zu bekommen, und das ist das, was wir wollen. Wir wollen den Schwellenwert anheben und die Patienten genau da hinbekommen, was wir sozusagen leichtere Nahrungsmittelallergie nennen, Patienten, die erst auf hohe Dosen reagieren und dadurch ein geringeres Risiko akzidenteller Reaktionen haben. Wenn ein Patient „nur“ – in Anführungsstrichen – mit einer Urtikaria, also einer Nesselsucht reagiert, kann man trotzdem nicht davon ausgehen, dass das beim nächsten Mal auch der Fall ist. Deshalb ist der Schwellenwert für uns so wahnsinnig entscheidend, zu sagen: Ein hoher Schwellenwert heißt weniger Reaktionen und in der Regel auch – Gerade die Therapie konnte zeigen, dass mehr milde Reaktionen aufgetreten sind. Deshalb ist es für uns schwierig, das so ganz klar zu trennen. Wir sehen das wahrscheinlich etwas anders, als Sie das vielleicht verstanden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Beyer. – Frau Worm ergänzend dazu, dann hätte ich Herrn Hantke für die Frage an den pU, und dann würden wir mit den anderen Fragen weitermachen. – Bitte schön, Frau Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Vielleicht noch zur Ergänzung, dass aus unserer Sicht, also der Allergologinnen und Allergologen, Erdnussallergie per se schon immer die schwerste Form einer Nahrungsmittelallergie ist, weil sie häufig schwere Reaktionen hervorruft. Das wollte ich nur noch gern ergänzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Hantke für den zweiten Teil der Frage, die sich an den pU gerichtet hatte.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Dazu kann ich gerne etwas sagen. – In beiden Armen wurde die Provokationstestung verblindet und kontrolliert durchgeführt. Das heißt, wir haben in beiden Armen einmal die Erdnusstestung und einmal quasi die Placebotestung, also die Testung mit Hafermehl. Wir sehen in allen Endpunkten, die wir zur Food Challenge erhoben haben, signifikante und bedeutsame Ergebnisse. Zu den spezifischen Organklassen: In der Food Challenge IV haben wir spezifische Organklassen erhoben: allergische Reaktionen der Haut, respiratorische Symptome, kardiovaskuläre, neurologische und gastrointestinale Symptome. Die meisten – das kann man sich bei einer derartigen Nahrungsmittelallergie vorstellen – Reaktionen treten in den Bereichen auf, vor allem gastrointestinal, respiratorisch auch. Über alle diese Organklassen hinweg sehen wir eine deutliche Verbesserung, das heißt, in allen Organklassen haben wir einen höheren Anteil an Patienten, die am Ende komplett symptomfrei sind als zu Beginn der Studie, wenn sie mit Palforzia behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hantke. – Dann frage ich Frau Bickel: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, Frau Hager vom GKV-SV, Frau Teupen von der PatV und Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Bitte schön, Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe ganz viele Fragen. Ich versuche, sie der Reihe nach abzuarbeiten. Zunächst klingt es sehr plausibel, dass die Erhöhung des Schwellenwertes in der Provokationstestung eine Bedeutung für die Patienten hat. Das Problem ist, dass wir diese Vorteile in den anderen Endpunkten derzeit nicht sehen. Wir sehen vielmehr das Gegenteil. Wir sehen eine Erhöhung der systemischen allergischen Reaktion, der Multiorganreaktion, die ein wirklich wichtiger Endpunkt für uns sind. Wir sehen auch in den einarmigen Verlängerungsdaten nicht, dass diese systemischen allergischen Reaktionen relevant abnehmen oder in ihrer Schwere relevant abnehmen. Wir sehen zudem auch in den einarmigen Verlängerungsdaten, wo die Patienten eingegangen sind, die aus Ihrer Sicht erfolgreich desensibilisiert wurden, nicht, dass diese Patienten keine allergischen Reaktionen nach versehentlicher Exposition mehr haben. Wir haben außerdem keine aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität. Wir haben auch keine weiteren Endpunkte. Beispielsweise gibt es mittlerweile Patient reported outcomes, die die allergischen Reaktionen erheben können. Da gibt es, glaube ich, ein neues Instrument, SEPOD heißt das.

Das heißt, wir brauchen für die Nutzenbewertung überzeugendere Daten, um sagen zu können: Hier liegt ein Zusatznutzen vor. Derzeit sehen wir in den Daten, in den Endpunkten, die wir betrachten, lediglich den Schaden, und wir hoffen bestimmt alle, dass diese Therapie langfristig den Patienten helfen wird. Aber das sollte wirklich auch in den Daten gezeigt werden. – Das soweit dazu.

Ich habe die Studien in dem Bereich ganz intensiv verfolgt, und Sie haben bestimmt auch gesehen, dass Anfang dieses Jahres im „Lancet“ zwei große Studien veröffentlicht wurden, die IMPACT-Studie aus den USA, dann eine australische Studie von Loke PPOIT 03, die beide aus meiner Sicht zumindest in die Richtung dessen gehen, was wir uns wünschen würden. Zum einen untersuchen diese Studien Daten nach Absetzen der Therapie, das heißt, sie liefern nicht nur eine Aussage zur Desensibilisierung, sondern zur sogenannten Remission; anders ausgedrückt: zur sustained unresponsiveness. Diese Studien sind auch deutlich länger als Ihre Studien, die wir vorgelegt bekommen haben.

Es wird, glaube ich, durchweg gesagt, das wäre unethisch. Interessanterweise geht das in anderen Ländern, diese längeren Studien durchzuführen. Die beiden von mir erwähnten Studien IMPACT und PPOIT 03 gehen fast über drei Jahre. Die australische Studie liefert darüber hinaus verblindete Daten zur Lebensqualität. Das ist also möglich. Da muss man sehr viel Grips, glaube ich, in das Design stecken, aber sie liefert diese Daten, und sie zeigt interessanterweise auch, dass die Lebensqualität nur dann relevant verbessert wird, wenn eine sogenannte sustained unresponsiveness erreicht wird, das heißt, ein Absetzen der Therapie und eine Integration der Erdnüsse in die Nahrung möglich werden. – Das sind alles Hinweise meinerseits, die Meinung der Kliniker dazu würde mich sehr interessieren.

Ich habe jetzt aber noch ein paar Fragen an den pU. In einer der Publikationen wurde diskutiert, dass diese Immuntherapie bei jüngeren Kindern eingesetzt werden muss, weil dieses Window of Opportunity, um die Allergie wirklich zu bekämpfen, nach Basis dieser Lancet-publizierten IMPACT-Studie früher liegt. Das heißt, dort werden Kinder von einem bis drei Jahren untersucht. Planen Sie auch solche Studien?

Dann die Frage an den Hersteller: Planen Sie Studien nach Absetzen der Immuntherapie, die wirklich Daten zur sustained unresponsiveness liefern? Planen Sie weitere vergleichende Studien, die uns bessere Daten zur Lebensqualität oder sogar Patient reported outcomes zu den allergischen Reaktionen liefern werden, vielleicht auch längere Studien, wie das in diesen Studien in den USA und Australien möglich war?

Zuletzt eine Frage an die Kliniker: Sie hatten in Ihren Stellungnahmen betont, dass Sie nicht möchten, dass diese Home Made OIT-Konzepte mit, sage ich mal, grob eingehackten Erdnüssen eingesetzt werden. In diesen beiden erwähnten Studien aus den USA und Australien wird ein kommerziell erhältliches Erdnusspulver, ein entfettetes Pulver mit 12 Prozent Fettgehalt verwendet, das leicht geröstet ist. Ich habe verstanden, der Röstgrad ist sehr wichtig für die Immunreaktion. Es wird auch im Kommentar im „Lancet“ zu dieser IMPACT-Studie betont, dass dieses kommerziell erhältliche Erdnusspulver eine gute Möglichkeit ist, orale Immuntherapien durchzuführen und ein Medikament wie Palforzia zwar eine Option, aber aus Sicht der Kliniker in diesem Kommentar nicht zwangsläufig notwendig ist. In der australischen Studie wurde das gleiche Pulver verwendet. Das heißt, meine Frage ist: Was spricht dagegen? Kann man in Deutschland nicht auch dieses wesentlich günstigere Pulver – Palforzia wird, soweit ich das gesehen habe, in den USA sehr teuer verkauft –, einsetzen und was spricht dagegen? – Es tut mir leid, das waren sehr viele Fragen. Schauen Sie mal, wie Sie die nacheinander vielleicht beantworten können. Da wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Es hat sich für den pharmazeutischen Unternehmer, an den eine Reihe von Fragen ging, zunächst Herr Schönermark gemeldet. Von den Klinikern hat sich Frau Blümchen gemeldet. – Herr Schönermark, Sie haben als Erster das Wort.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Aimmune Therapeutics): Vielen Dank. – Ich möchte nur auf zwei Aspekte eingehen. Vielleicht fange ich mit dem letzten an. Palforzia ist ein zugelassenes Arzneimittel und keines der vielen verkehrsfähigen Therapieallergene, die zu Recht in der Kritik stehen, sondern das ist ein Arzneimittel, das von der Zulassungsbehörde auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft wurde und dem das auch zuerkannt wurde. Deshalb ist es zumindest befremdlich, dass das IQWiG sagt: Hier gibt es eigentlich nur Schaden und keinen Nutzen. Wenn das so wäre, hätte es die Zulassungsbehörde nicht zulassen dürfen. Insofern ist das merkwürdig. Ich glaube, es ist sinnvoll, und es erledigt sich auch die Frage danach, ob man das nicht auch mit gemahlten Erdnüssen machen kann; denn wir wollen gerade nicht, dass man mit nicht zugelassenen Therapieallergenen und Homebrew-Mischungen irgendwelche Desensibilisierung durchführt.

Der zweite Aspekt, der, glaube ich, ganz wichtig ist: Frau Preukschat, Sie sagten, es gibt die Endpunkte, die Sie angeschaut haben. Der zentrale Punkt ist, dass Sie die doppelt verblindete, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation nicht als Endpunkt oder bzw. die Ergebnisse, die dort generiert werden, nicht als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt haben. Sie sagen – das haben Sie auch auf der Webseite publiziert –, das sei artifiziell und entspreche nicht einer Alltagssituation. Das ist insofern etwas überraschend, ich habe nirgendwo im Methodenpapier – das habe ich noch einmal genau angeschaut – diese Kategorie „Alltagssituation“ als Inklusionskriterium, als Qualifikationskriterium für einen Endpunkt gefunden. Man muss auch feststellen, dass die Simulation, die Annäherung an die Alltagssituation, nämlich an die akzidentelle Exposition gegenüber dem Allergen hier unter hochkontrollierten Bedingungen, wenn man so will, nachgestellt oder simuliert wird. Das ist aber nicht unüblich.

Wenn wir zum Beispiel einmal an so etwas wie den 6-Minute-Walk-Test denken, der regelmäßig Gegenstand der Nutzenbewertung und als patientenrelevanter Endpunkt zum Beispiel bei der kardiovaskulären Belastbarkeit anerkannt ist, dann ist das auch eine Laborsituation. Bis auf den Sportunterricht gibt es nirgendwo die Alltagssituation, dass man sagt: Die Uhr läuft, sechs Minuten haben Sie Zeit, jetzt sehen Sie mal, wie weit Sie kommen können und dennoch: es wird eingesetzt. Die Patientenrelevanz entsteht dadurch, dass die Wirklichkeit unter Laborbedingungen abgebildet wird. Das ist bei der double blind placebo controlled Food Challenge genau der Fall und sogar nicht verzerrungsanfällig, sondern doppelverblindet und placebokontrolliert.

Auch der G-BA hat im Beratungsgespräch gesagt, dass die Reduktion der Symptomschwere oder eine Symptomfreiheit nach Einnahme einer Provokationsdosis patientenrelevant sei. Insofern ist auch das etwas überraschend gewesen, dass Sie jetzt seitens des IQWiG sagen, das ist kein patientenrelevanter Endpunkt, und die Daten, die in der kontrollierten Laborsituation erhoben werden, sind dann auch nicht mehr patientenrelevant und können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schönermark. – Jetzt hat sich noch Herr Zeitler vom pU gemeldet, dann Frau Blümchen und Frau Beyer. – Bitte schön, Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Um Ihre Frage zu beantworten, ob weitere Studien geplant sind: Ja, eine Studie, die bei Kindern in die Altersgruppe unter vier Jahre schaut, die sich derzeit in der Auswertung befindet. Daten werden hier in gewohnter Manier Daten in bester Qualität erwartet. Zusätzlich ist eine nicht interventionelle Studie in Deutschland gestartet, die die Versorgungssituation und die Situation von Patienten unter Real-World-Bedingungen in Deutschland anschaut; somit unser Commitment, hier weiter zu schauen, was die Erdnussallergie für Patienten in Deutschland bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Zeitler. – Jetzt Frau Dr. Blümchen und Frau Professor Beyer, dann Nachfrage von Preukschat, dann geht es weiter mit Frau Hager, Frau Teupen und Frau Wenzel-Seifert.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich würde gerne auf die IMPACT-Studie eingehen, auf den Endpunkt sustained unresponsiveness. Erstens ist diese Studie bei kleinen Kindern durchgeführt worden, ein- bis dreijährige. Der Endpunkt ist, wie Sie selber gesehen haben, ein anderer. Bei den älteren Kindern glauben wir immunologisch, dass es sehr schwer ist, eine sustained unresponsiveness hinzubekommen, also eine komplette Toleranz, dass der Patient wirklich von der Erdnussallergie geheilt ist, weil das Immunsystem nicht mehr so zu drehen ist. Insofern ist also der Endpunkt, den wir für die älteren Kinder haben möchten, das Ziel, noch mal betont, der Schutz vor akzidentellen Reaktionen, währenddessen wir bei den kleinen Kindern versuchen – das hat die IMPACT-Studie zeigen können, dass es eventuell möglich ist –, Patienten wirklich tolerant gegenüber Erdnuss zu machen. Wir wollen hier für vier- bis 17-jährige Patienten eine Therapie finden, insofern ist das große Ziel, dass sie wirklich tolerant werden, für diese Patienten nicht so wichtig, die vier- bis 17-jährigen, sondern sie haben ein anderes Ziel.

Jetzt zur Lebensqualität, dazu hatten Sie auch eine Frage: Wir konnten in einer eigenen Studie an der Charité, bei der wir übrigens auch Homebrew-Erdnussmehl benutzt haben – – Oder vielleicht erst mal zu dem Homebrew: Es ist sehr schwierig, diese kleinsten Mengen, die man für die Desensibilisierung mittels Erdnussmehl benötigt, genau abzuwiegen und das dem Patienten täglich auch so genau standardisiert zu geben. Also, wir wollen kein unstandardisiertes Erdnussmehl, sondern ein standardisiertes Medikament. Wenn man in die höheren Dosen geht, ist das Erdnussmehl sicher nicht ein so großes Problem, aber dadurch, dass wir mit 0,5 mg anfangen, ist es ein Problem.

Jetzt zur Lebensqualität: Die Lebensqualität verbessert sich nach meiner Erfahrung auf jeden Fall. Man muss den Patienten nur etwas Zeit geben. Es ist nicht so, dass sich die Symptome an sich bessern wie bei anderen Immuntherapien, dass die Nasensymptome besser werden oder dass Asthma besser wird, wo der Patient das täglich erlebt, sondern der Patient muss merken, dass er eine Sicherheit hat, dass seine akzidentellen Reaktionen weniger werden und dass er im alltäglichen Leben mutiger wird, wieder an Klassenfahrten teilzunehmen, ohne dass die Mutter im Hintergrund sitzt und sagt: Das kannst du alles nicht essen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Dann habe ich als Nächstes Frau Beyer, Herrn Professor Klimek und Frau Preukschat dazu.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ich stimme meinen Vorrednerinnen und Vorrednern absolut zu, insbesondere dem, was Frau Blümchen gesagt hat, und möchte nur noch ganz kurz auf

zwei dieser Punkte eingehen. Das sind einmal sustained unresponsiveness und die Nebenwirkungen. Frau Blümchen hat das gerade ausgeführt. Man muss ganz klar sagen: Gerade bei den Vier- bis 17-Jährigen würde ich mittlerweile von allen Daten, die wir haben, eine weitere Studie zu sustained unresponsiveness als unethisch bezeichnen. Es gibt mittlerweile genug Daten, die zeigen, wenn ich eine Therapie komplett beende und den Patienten dann nicht erlauben würde, weiterhin auf echte Erdnussprodukte umzusteigen, wie wir es bei der natürlichen Toleranzentwicklung machen, würde ich nicht sagen, dass das der richtige Weg ist. Wir wissen, dass die Patienten über die Zeit, gerade die Älteren, die Toleranz dann wieder verlieren werden. Wir kennen das von anderen Allergien. Auch die Insektengiftallergiker werden zum Teil lebenslang behandelt, weil man auch da Patienten hat, die ein hohes Risiko haben, fatale Reaktionen zu haben. Man weiß, dass ein permanenter Allergenkontakt notwendig ist.

Das Zweite sind die Nebenwirkungen. Alle Immuntherapien können Nebenwirkungen machen; das wissen wir auch. Wenn man sich die Daten aus dem Anaphylaxie-Register anschaut, so sieht man, dass Immuntherapien Nebenwirkungen machen. Wenn wir selbst Birkenpollenallergikern, die nicht das Risiko haben, an ihrer Allergie zu sterben, eine Immuntherapie angedeihen lassen, um ihre Symptome weniger werden zu lassen, mit dem Risiko, dass auch hier systemische Nebenwirkungen auftreten können, so denke ich bei den Erdnussallergikern, die das unter einer kontrollierten Bedingung machen, wo die Eltern wissen, dass es in dem Zeitraum möglicherweise zu milden oder moderaten Nebenwirkungen kommen kann, ist es gerade für solche Patienten, denke ich, ganz wichtig, so eine Therapieoption zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Klimek noch und dann Frau Preukschat, Frau Hager, Frau Teupen, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Klimek (AeDA): Vielen Dank. – Ich vertrete den Deutschen Allergologenverband und würde in dieser Eigenschaft gern noch mal auf die Problematik der Homebrew-Erdnüsse oder sonstigen Therapieallergene eingehen. Ich muss sagen, ich halte das für ein ganz problematisches und gerade im niedergelassenen Bereich überhaupt nicht durchzuführendes und nicht standardisierbares Vorgehen. Das kann vielleicht in klinischen Studien, wie wir gehört haben, in der Charité und ähnlichen Institutionen angewendet werden, für die Regelversorgung der Patienten ist es gänzlich ungeeignet. Es ist mit einem extremen Risiko verbunden, es ist gerade im Praxisalltag überhaupt nicht einsetzbar. Deshalb sind wir für die große Zahl der niedergelassenen Allergologen so dankbar, dass wir ein standardisiertes kontrolliertes und klinisch geprüftes Produkt zur Verfügung haben. Das entspricht genau dem Standard, den wir auch in allen anderen Bereichen der Allergiebehandlung heute fordern. Deshalb muss ich sagen, das ist eigentlich der einzige Weg, den wir unter Sicherheitsaspekten nur akzeptieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat Nachfragen.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank für die ausführlichen Äußerungen auch zu dieser Option, ob man vielleicht kommerziell erhältliches Erdnusspulver anwenden könnte. Dazu möchte ich nur festhalten, dass das anscheinend sowohl in den USA als auch in Australien erfolgreich gemacht wurde, mehr nicht.

Ich möchte noch etwas zu der Analogie zur 6-Minuten-Gehstrecke sagen, die vorhin gemacht wurde. Das Problem, das wir hier haben, ist gerade, dass wir in der Provokationstestung eine Erhöhung des Schwellenwertes sehen. Man könnte sagen, analog könnte man sich vorstellen, man sieht eine Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke, und im weiteren Verlauf sehen wir genau das Gegenteil in den Daten. Das heißt, wir sehen vermehrt allergische Reaktionen, besonders die systemischen Reaktionen, möchte ich noch mal betonen. Wir sehen die auch noch in den einarmigen Daten. Wir sehen nicht, dass die allergischen Reaktionen in Folge nach versehentlicher Erdnussexposition relevant sinken oder gar in den einarmigen Studien nach erfolgreicher Desensibilisierung vollkommen aufhören. Das heißt in Analogie zu der 6-

Minuten-Gehstrecke: Man sieht zwar kurzfristig eine Verbesserung, warum auch immer, aber man würde im weiteren Verlauf beim Patienten eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit sehen, die genau diesem positiven Ergebnis aus der 6-Minuten-Gehstrecke widerspricht. Das wäre die Analogie, die ich hier gerne machen würde, und noch einmal auf das Problem hinweisen, dass wir sehen, dass sich diese Verbesserung in der Erhöhung des Schwellenwertes in keinem anderen patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung widerspiegelt. Vielmehr sehen wir hier leider zum derzeitigen Zeitpunkt – vermutlich müsste man länger beobachten – nur Nachteile. Wir müssen uns auf die Daten stützen; das ist unsere Aufgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt nehme ich dazu noch Herrn Lange, Herrn Hamelmann, Herrn Hantke, und dann machen wir weiter mit den anderen Fragestellern, weil wir irgendwann zur nächsten Anhörung kommen müssen. – Bitte schön, Herr Lange, Herr Hantke, Herr Hamelmann.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich wollte noch etwas zu dieser sogenannten Homebrew-Geschichte sagen. Es ist eine Stärke, wenn wir jetzt ein zugelassenes Präparat haben, dass wir dort eine klare Anwendungsempfehlung haben. Das heißt, wir haben klare Dosierungen und das Besondere an Palforza und der Anwendung ist, dass wir sehr viele Sicherheitsstufen eingebaut haben. Das heißt, die Patienten werden zur Aufdosierung in der Klinik gesehen, die Patienten werden regelmäßig standardisiert zur Steigerung hier bei uns aufgenommen oder vorgestellt, sie werden nur die Dosen ausgehändigt bekommen, die wir für den Patienten für geeignet halten. All diese Sicherheitsstufen sind, wenn wir den Patienten zu Hause einen Sack mit Erdnussmehl hinstellen, überhaupt nicht gegeben, und die Patienten können selber vielleicht nicht ganz in der Lage sein, Milligrammmengen abzuwiegen und dann einfach mal ein bisschen mehr geben oder heute Morgen nicht besonders konzentriert sein, sage ich mal, dann wird auf einmal die doppelte Menge gegeben, und wir haben schwerste Anaphylaxien.

Also, ich glaube, gerade Erdnuss, was ein wirklich potentes Allergen ist, wo es bei den Reaktionen um sehr wenige Milligramm geht, muss absolut abgesichert sein. Dass das in diesen IMPACT-Studien und der PPOIT-Studie mit Homebrew genommen wird, das stimmt nicht, sondern das ist kommerziell erhältliches Erdnussmehl, aber das wurde den Patienten von einer Firma abgewogen in kleinen Portionen unter Überwachung zur Verfügung gestellt. Also, das ist etwas ganz anderes, als ein Sack Erdnussmehl zu Hause. Das kann man überhaupt nicht miteinander vergleichen. Die Sicherheit muss gewährleistet sein. Es wäre für uns Ärzte eine große Bürde, wenn wir das selber mischen müssten. Auch ich kann nicht milligrammmäßige Mengen abwiegen, die ich dem Patienten zur Verfügung stelle, weil ich dann die Verantwortung für ein Medikament hätte, und das ist schlussendlich ein Medikament und ich bin kein Medikamentenhersteller, sondern Arzt. Deshalb brauche ich ein Produkt, das ich nach Beipackzettel verwenden kann, das Dosierungsempfehlungen hat. – So viel dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hantke vom pU und dann Herr Professor Hamelmann.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ich wollte noch kurz etwas zu den Studiendaten sagen. Sie haben sich auf die systemischen allergischen Reaktionen bezogen, die nicht weniger werden. Wenn wir uns die kontrollierte Phase in der ARC003 und in der ARC010 anschauen, da sind wir, wie Sie sagen, in der frühen Behandlungsphase ungefähr bei 8,6 Prozent, die mindestens eine haben und in der Erhaltung ebenfalls, da sind es 8,7 Prozent, in der ARTEMIS sind es 7,6 und dann 7,4. Das Ganze würde ich aber gerne noch ein wenig einordnen, und zwar sind fast alle dieser Ereignisse mild und moderat. Lediglich ein Ereignis war hier schwer, das heißt, eine Anaphylaxie, und darüber hinaus sind es eher wenige Ereignisse im Vergleich zu den häufigeren nichtsystemischen allergischen Reaktionen, bei denen man die Abnahme schon deutlich sehen kann. Dazu ist nicht nur die Frequenz wichtig, sondern auch die Schwere. Das heißt, wenn wir uns zum Beispiel in der ARTEMIS, der europäischen Studie, den

Schweregrad in der frühen Phase anschauen, das heißt Aufdosierungsphase, da sind wir bei 61 Prozent maximal mild, 38 Prozent moderat und etwa 1 Prozent schwer. Wenn wir dann die Erhaltungsphase anschauen, sind wir schon bei 88 Prozent maximal mild und 12 Prozent moderat. Das heißt, hier sehen wir auch eine Verbesserung im Schweregrad, den man einbeziehen sollte.

Grundsätzlich will ich noch auf die Sicherheitspublikation von Aimmune verweisen, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar war, die wir jetzt mit der Stellungnahme eingereicht haben, wo man innerhalb der Behandlungsphasen, das heißt innerhalb der Aufdosierung zum Beispiel, im Zwei-Wochen-Rhythmus oder auch in den gesamten Zwei-Jahres-Behandlungsphasen in Drei-Monats-Rhythmen eine deutliche Verbesserung in Frequenz und Schwere sehen kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hantke. – Herr Professor Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (DGAKI): Frau Preukschat, mich hat Ihre Aussage ein bisschen nachdenklich gemacht, dass die Nebenwirkungen unter dieser Therapie eher noch zunehmen, dass Sie das sozusagen so interpretieren. Überlegen Sie mal, was wir hier vergleichen: Wir haben eine klinische Studie, wo wir einen Endpunkt definieren und wo wir natürlich auch die Nebenwirkungen definieren und sagen: Was ist eine moderate milde, was ist eine systemische oder eine nicht systemische Nebenwirkung? Da sagt man, gibt es nicht, kontrolliert ein Medikament, in diesem Fall Erdnusspulver, und schaut: Gibt es einen Tränenfluss? Gibt es eine Niesattacke? Gibt es eine Hautreaktion, die jenseits des Mundes stattfindet? Das sind im Grunde bereits systemische Reaktionen. Das ist aber eine kontrollierte Reaktion.

Vergleichen Sie das bitte damit, dass Sie einen Patienten oder ein Kind im Kindergarten haben, das zufällig an einem Kindergeburtstag ein Muffin, das eigentlich erdnussfrei gekocht ist, einnimmt und dort eine anaphylaktische Reaktion bekommt. Das ist ein himmelweiter Unterschied, und genau darum geht es. Das ist die klinische Relevanz dieses Produktes, dass wir davor sichergehen oder zumindest die Schwelle vermindern wollen, dass Patienten nicht mehr so leicht solche unvorhersehbaren anaphylaktischen Reaktionen bekommen können. Das sind die klinische und die biologische Relevanz dieses Produktes. Da kann man nicht sagen, dass die beobachteten Nebenwirkungen in einem klinischen Versuch einer Phase-III-Studie, die dort monitoriert werden wie in jedem klinischen Versuch, zu einer Zunahme der Nebenwirkungen geführt haben. Dem würde ich doch entschieden widersprechen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamelmann. – Frau Hager, GKV-SV, bitte.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich hätte zwei Fragen an den pU und eine weitere an die Kliniker. Vielleicht zunächst die beiden an den pU: Es wurden jetzt unterschiedliche Aussagen dazu gemacht, wie nachhaltig hier der Therapieeffekt ist und ob es sich um eine Dauertherapie handelt oder ob möglicherweise zum bestimmten Zeitpunkt auch von einer sustained unresponsiveness ausgegangen werden kann. Auf jeden Fall wurde deutlich, dass gerade bei Patienten, die in einem späteren Alter die Therapie beginnen, auf jeden Fall eine Dauertherapie unter Umständen notwendig ist. Da das jetzt bereits klar ist: Warum haben Sie keine Daten von Erwachsenen erhoben? Auch jetzt ist es in der Zulassung so vorgesehen, dass Patienten, die das 18. oder das 19. Lebensjahr erreicht haben – 18 Jahre oder älter sind –, die Therapie fortführen können. Trotzdem haben Sie in Ihren Studien nur einzelne Patienten eingeschlossen, die im Laufe der Studien 18 Jahre alt wurden. – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage zu dem Exit-Provokationstest, der für die Erhebung des primären Endpunkts in der Studie notwendig war: Da wurden Patienten unter Umständen bei der Erhebung ausgeschlossen; also nicht bei allen Patienten konnte dieser Exit-Provokationstest durchgeführt werden, beispielsweise nicht bei solchen, die akutes Asthma oder eine atopische Dermatitis mit einem akuten Krankheitsschub hatten. Auch wurden Patienten ausgeschlossen, die eine akute Erkrankung, also eine Infektion, hatten. Wie groß ist der Anteil

dieser Patienten, die an diesem Exit-Provokationstest nicht teilnehmen konnten, und wie wurde mit diesen im Hinblick auf den primären Endpunkt umgegangen? Vielleicht könnten Sie auch erläutern, was der Hintergrund ist, diese Patienten auszuschließen, beispielsweise bei denen mit einer akuten Erkrankung. Wenn Sie das bitte ausführen könnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Ich stelle für das Protokoll fest, Herr Hamelmann hat sich ausgeklinkt, weil er in eine andere Sitzung musste. Wer macht das für den pU? – Da sehe ich noch keine Wortmeldung. – Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Bezüglich der Fachinformation liegen keine Daten jenseits der 24 Monate Behandlungszeit vor. Darüber hinaus Aussagen kann ich hier nicht treffen; das wäre im Bereich der Mutmaßung, was ich nicht kann. Die Daten für Erwachsene zeigen keinen Behandlungseffekt. – Das auch laut Fachinformation hierzu. Zur double-blind placebo-controlled Food Challenge, warum Patienten ausschließen, die akut Asthma haben? Ich denke, das ist eine Frage, die eventuell klinische Experten besser beantworten könnten als der pharmazeutische Unternehmer, weil die Einflussfaktoren auf eine Food Challenge einwirken können, wenn ein Kind Asthma hat und hier noch provoziert wird, die im Bereich der Ethik liegen würden. Aber hierzu würde ich eventuell die Kliniker befragen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Beyer.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Ich wollte die Frage, die an die Kliniker weitergegeben wurde, kurz beantworten. Auch bei der Eingangsprovokationstestung haben wir keine Patienten, die akut einen Infekt haben oder akut eine Asthmaexazerbation hatten, provoziert. Das wird auch lege artis so nicht gemacht. Wenn ein Patient krank ist, können wir keine Nahrungsmittelprovokation in dem Moment durchführen; das ist einfach gefährlich für alle im Prinzip. Der Patient hat zusätzlich gerade mit einem Infekt zu kämpfen, aber wir wollen erst mal das Asthma behandeln und deshalb der Vergleich Eingangsprovokationstestung, Exit-Food Challenge war genau gleich unter den gleichen Bedingungen. Das heißt nicht, wenn ein Patient in einer Woche einen Infekt hat und da nicht provoziert wird, dass er nicht zwei Wochen später, wenn der Infekt vorbei ist, dann provoziert werden kann. Das heißt, sie werden nicht komplett ausgeschlossen, sondern zu einem späteren Zeitpunkt provoziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hantke noch vom pU dazu.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ich wollte kurz hinzufügen, dass alle Patienten, die am Ende keine Food Challenge hatten, das heißt, die vorher schon aus der Studie ausgeschieden sind, in den Ergebnissen als non Responder einbezogen wurden, das heißt sehr konservativ betrachtet. Das heißt, die könnten zur Hälfte der Studie schon einen gewissen Grad der Desensibilisierung erreicht haben, würden allerdings in der Endauswertung trotzdem als non Responder bezeichnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage an Sie, Frau Preukschat: Haben Sie etwas, um die Erkenntnisse voranzutreiben, oder haben sie eine andere Frage?

Frau Dr. Preukschat: Ich habe eine andere Anmerkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann bleiben wir bei Frau Hager. – Wir müssen jetzt auch auf die Uhr schauen, weil die nächste Anhörung schon wartet. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich würde an Herrn Zeitler rückfragen wollen: Habe ich Sie richtig verstanden, dass das Medikament bei Erwachsenen nicht eingesetzt werden sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Die Zulassung für das Medikament ist für Kinder von vier bis 17 Jahren, und der Zulassungstext sagt, dass bei Kindern, die mit 17 Jahren behandelt und dann 18 werden, das Medikament weitergegeben werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker. Mich würde interessieren, wie stark Sie die Erdnussallergie bei den Studienteilnehmern zu Studienbeginn bewerten würden, und zwar vor dem Hintergrund der Modellierung von Remington und Baumert, die sowohl Professor Beyer als auch Frau Privatdozentin Blümchen in ihren Stellungnahmen erwähnt haben. Da heißt es, dass das Erreichen einer Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein das alltägliche Risiko einer allergischen Reaktion nach versehentlichem Kontakt mit Erdnüssen substanziell und bedeutsam reduzieren könnte und dass so eine Reaktionsschwelle von 300 mg Erdnussprotein in etwa einer Toleranzschwelle von 100 mg Erdnussprotein entsprechen würde. Vor diesem Hintergrund, wenn man sich die Patienten, die in diesen beiden Studien 003 und 010 eingeschlossen wurden, anschaut, nämlich mit dosislimitierendem Symptom bei unter 100 mg bzw. 300 mg Erdnussprotein, wie stark würden Sie die Erdnussallergie bei diesen Teilnehmenden einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Lange und Frau Blümchen. – Herr Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich habe eben auf die Spurenkennzeichnung hingewiesen, und bei der Studie von Remington geht es vor allen Dingen um Spuren, also akzidentelle Exposition. Das heißt, da werden sehr viele Lebensmittel untersucht, und man schaut, wie viel versehentliche Einträge von Erdnuss man in Nahrungsmitteln, in verpackten, fertig hergestellten Nahrungsmitteln findet. Diese Studien zeigen, dass 300 mg eine Menge ist, die maximal zu erwarten ist. Es kann in Einzelfällen einmal mehr sein, aber das ist selten. Das bedeutet, dass Kinder, die auf weniger reagieren, deutlich weniger, wie sie in diese Studien eingeschlossen wurden, ein relativ hohes Risiko haben, auf Produkte zu reagieren, die Erdnüsse enthalten. Das heißt, irgendetwas, was die draußen einkaufen, kann Erdnuss in einer Menge enthalten, dass diese Kinder darauf reagieren. Das heißt, die Kinder, die in den Studien eingeschlossen wurden, gehören zu dieser Risikogruppe, die schnell mal auch auf versehentliche Dinge reagieren kann. Wenn man denen die Schwelle auf einen Bereich über 300 anhebt – in dieser Studie bis 1.000 –, dann ist die Sicherheit sehr groß, weil es nicht wahrscheinlich ist, dass versehentlich drei Erdnusskerne in einem Brot oder in einer Schokolade landen, sondern dass es wirklich kleinere Mengen sind, also insofern schwer betroffene Patienten, relevant schwer betroffene Patienten, die eine relevante Besserung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Blümchen.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Es sind, wie Herr Lange erwähnt hat, die Hochrisikopatienten eingeschlossen. Wenn Sie sich den Median bei der initialen Provokation anschauen, lag er maximal toleriert bei 10 mg. Also, die Patienten haben in der Provokation im Median bei 30 mg, also dem Schritt höher, reagiert. Wenn Sie überlegen, eine Erdnuss hat 300 mg Erdnussprotein, ist das wirklich ein Hauch, auf den die meisten Patienten reagiert haben. Außerdem, wenn Sie sich die Geschichte oder die History oder die Anamnese der Patienten anschauen, dann hatten 72 Prozent der Patienten von einer Anaphylaxie in der Vorgeschichte berichtet. Also, ja, es sind Hochrisikopatienten eingeschlossen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Blümchen. – Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, dann Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Preukschat und dann keine Wortmeldungen mehr.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Nur eine ganz kurze Frage noch zur Lebensqualität: Das war schon Thema. Ich habe eine Frage an den pU, weil ich es nicht ganz verstanden habe. Es gibt auch Kritik vom IQWiG zur Erhebung, dass zu wenige Zeitpunkte erhoben wurden, nur einmal nach Therapieende. Meine Frage an den pU konkret: Warum haben Sie die unterschiedliche Art der Auswertung gewählt? Also, bei den Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, wurde

nicht entblindet bei der Erhebung, bei den Patienten, die die Studie beendet haben, kam es vorher zur Entblindung. Vielleicht können Sie uns aufklären, warum Sie das so gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Es war so: Wenn der Patient am Ende in die Food Challenge hineingegangen ist, dann war das ein geplantes Vorgehen. Somit konnte man an der Stelle erheben und entblindet die Quality of Life erheben. Aus dem Grund ist das bei der Quality of Life am Ende entblindet erhoben worden. Ich stimme dem IQWiG soweit zu: Es hätten mehr Punkte erhoben werden können, aber trotzdem sind die Punkte, die wir erhoben haben, und die numerischen Veränderungen in der Quality of Life aus unserer Sicht aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe es nicht ganz verstanden. Warum wurden die einen entblindet und die anderen nicht? Das ist doch ein bisschen eine Verzerrung der Daten. Ganz verstanden habe ich es noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler noch mal.

Herr Dr. Zeitler (Aimmune Therapeutics): Eine Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: Ja, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch mal eine Frage zu dem Schwellenwert, der im Rahmen dieser Therapie erreicht wird, und in der Relation zu den Mengen, mit denen ein Kind oder ein Patient artifiziell konfrontiert ist. Das Problem sind vor allen Dingen in Lebensmitteln versteckte Erdnussproteine und nicht die Handvoll Erdnüsse, die auf dem Tisch liegt und lockt. Wie hoch ist die Belastung durch solche versteckte Erdnussproteine in Relation zu der Schwelle, die durch diese Therapie entsteht? Ich weiß die Antwort aus Ihren Stellungnahmen, hätte sie aber gerne noch mal erläutert. Also, ich habe es so verstanden: Ungefähr einen Faktor 10 erhöht die Schwelle, wenn sie das erreichen. Welche Rolle spielen diese modifizierenden Kofaktoren, die vom IQWiG auch angeführt worden sind, dass die in dieser artifiziellen Situation, also in diesem Provokationstest nicht da sind, aber in der normalen Situation? Ist es denkbar, dass ein Kind, das, sagen wir mal, eine Belastung von 80 mg versehentlich aufnimmt und dann irgendwelche Kofaktoren hinzukommen, dann durch diese Kofaktoren nach oben schnell und diese Schwelle von 1.000 überschreitet? Oder welche Größenordnung, welchen Einfluss haben diese Kofaktoren, vor allen Dingen in diesem Niedrigdosisbereich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe keinen. – Frau Beyer.

Frau Prof. Dr. Beyer (Charité): Das mit den Kofaktoren ist eine sehr gute Frage. Zum einen wissen wir, dass nicht bei jeder akzidentellen Aufnahme eines Nahrungsmittels Kofaktoren beteiligt sind. Nicht immer treiben die Kinder parallel Sport oder haben parallel einen Infekt usw. Wir wissen aber auch aus Studien aus England, wo genau solche Kofaktoren in Bezug auf die Schwelle untersucht wurden, dass zwar eine Verschiebung der Schwelle da ist, aber nicht so dramatisch, wie Sie das gerade gesagt haben, sondern in der Regel geht diese Verschiebung um einen Schwellenwert. Bei den ganzen Berechnungen, die wir schon gehört haben, ist es mit der Erhöhung des Schwellenwertes so, dass da eine große Sicherheit sozusagen, wo wir die Kinder hinbringen, eingebaut ist mit dem, was normalerweise akzidentell aufgenommen wird. Das heißt, wir glauben, dass diese Kinder, selbst wenn zusätzlich ein Kofaktor bei einer akzidentellen Aufnahme hinzukommen würde, nach wie vor geschützt sind und wenn sie

reagieren, dass die Reaktion dann milde oder nur moderat verläuft und nicht eine lebensbedrohliche Reaktion auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Beyer. – Herr Dr. Lange, bitte.

Herr Dr. Lange (GPA): Ich glaube, das ist ein Punkt, der noch nicht klar gesagt worden ist. Es hat sich in der Studie gezeigt, dass in den Folgeprovokationen die Reaktionen insgesamt schwächer verlaufen; auch das ist für die Eltern als Information sehr wichtig. Das heißt, die Patienten haben weniger schwere, weniger bedrohliche Symptome, und uns ist allen bewusst, dass es nicht darum geht, das Kind 100-prozentig zu schützen. Das ist einfach nicht möglich. Wenn ein Jugendlicher im Alter von 14 Jahren auf einer Party ist und vielleicht zum ersten Mal Alkohol zu sich nimmt und eine Handvoll M&Ms in seinen Mund wirft, von denen es heißt, das sind nur Schokoladen-M&Ms, können da immer noch Erdnüsse drin sein. Dann kann es auch sein, dass es mal eine größere Menge ist. Nur: Je höher wir die Schwelle haben, umso geringer wird die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert; darum geht es. Das geht dann langsam in den Bereich von Verkehrsunfall und ich weiß nicht was, wirklich seltenen Dingen, die passieren. Von häufig auf selten ist für diese Patienten ein riesiger Gewinn und ein riesiger Nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich hatte eigentlich noch eine zweite Frage, ich bin nur noch nicht dazu gekommen. Wenn ich die jetzt stellen darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben bei den Provokationstests die Symptome der kleinen Patienten erfasst. Nun kann ich mir vorstellen, dass man so eine Reaktion, wenn sie dann kommt, nicht irgendwie nur so beobachtet, sondern dass man wahrscheinlich relativ frühzeitig eingreift. Also: Wie weit ist es möglich, im Rahmen dieser Provokationstests tatsächlich den Schweregrad der Reaktion zu erfassen, weil man vermutlich relativ früh eingreift? Vielleicht können Sie genauer beschreiben, wie da vorgegangen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das bitte? – Herr Hantke.

Herr Dr. Hantke (Aimmune Therapeutics): Ja, es konnten Notfallmedikamente verwendet werden. Die wurden auch erhoben; es sind auch Verbesserungen da, in der Verwendung von Adrenalin insbesondere. Das trägt aber auch zur Einschätzung des Schweregrads bei. Das heißt, wenn wir eine Intervention benötigen, dann ist es nicht mehr toleriert, sondern schon dosislimitierend. Das heißt, das geht auf jeden Fall mit in den Schweregrad ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, okay, oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, okay. – Sie würden das dann in Relation zu den Daten in Intervention setzen, okay. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Preukschat noch mal.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Ich habe nur noch zwei kurze Punkte, einmal zu den Kofaktoren. Aus meiner Sicht liegt keine Publikation vor, die den Einfluss eines der wichtigsten Kofaktoren bei den Kindern, nämlich die Infektionen, überzeugend untersucht. Die Publikation, die in der Stellungnahme mehrfach zitiert wurde, untersucht lediglich die Rolle der Kofaktoren Schlafmangel und körperliche Aktivität.

Noch ein weiterer Punkt Bezug nehmend auf das, was Dr. Lange vorhin gesagt hat: Es ist absolut plausibel, dass das Ziel der Therapie vor allem eine Verhinderung von schweren lebensbedrohlichen Reaktionen ist. In dem Zusammenhang möchte ich nur noch mal darauf hinweisen, dass wir diese schweren systemischen allergischen Reaktionen in den Studien nicht sehen, kaum sehen – ein Patient jeweils in jedem Arm – und ich mich angesichts der hohen

Abbruchraten frage – 20 Prozent insgesamt, 10 Prozent Abbrüche wegen UE –, ob es nicht gerade diese sehr allergischen und sehr betroffenen Patientinnen sind, die in Gefahr sind für diese systemischen allergischen Reaktionen, dass es vielleicht sogar die sind, die die Behandlung mit Palforzia vorzeitig abgebrochen haben. Ich denke, über die Möglichkeit muss man zumindest nachdenken, und das könnte eine Erklärung dafür sein, dass wir zum Glück diese schweren systemischen allergischen Reaktionen in der Studie nicht sehen und deshalb leider auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen ableiten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Dazu Herr Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Aimmune Therapeutics): Dann von mir kurze zwei Sätze: Das Therapieziel ist die Desensibilisierung. Desensibilisierung heißt, eine große Menge Allergene möglichst zu ertragen und darauf nicht zu reagieren. 40 Prozent sind bei der höchsten Dosis am Ende der Therapie symptomfrei. 40 Prozent versus 0 Prozent im Placeboarm. Das sind die patientenrelevanten Endpunkte, Symptomfreiheit und auch Reduktion der Symptome. Das ist das wesentliche Therapieziel jeder Desensibilisierung, und die ist erfolgreich durchgeführt worden. Das möchte ich zum Schluss einfach noch mal erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Blümchen jetzt noch mal. Das ist aber die letzte Wortmeldung. Dann bekommt Frau Abbenhaus das Schlusswort.

Frau PD Dr. Blümchen (Universitätsklinikum Frankfurt): Ich wollte auf die Infektionen als Kofaktor eingehen. Also, so eine Studie können Sie nicht ethisch durchführen. Natürlich werden Sie nicht, wenn ein Kind eine Infektion hat, es einberufen und dann schauen, wie sich seine Reaktionsschwelle ändert. Das können Sie auch nicht mit Erwachsenen machen, weil dann unsere Endpunkte bei Provokation wie zum Beispiel Husten oder auch Rhinitis nicht gemessen werden können. Insofern können wir diesen Kofaktor Infektion sicherlich niemals richtig einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat sich jetzt noch gemeldet? – Herr Professor Wüstenberg von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH. – Herr Wüstenberg.

Herr Prof. Dr. Wüstenberg (ALK-Abelló Arzneimittel): Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz auf die geringere Art anaphylaktischer Reaktion eingehen. Wir haben es hier mit einem Studiensetting zu tun, wo die Patienten extrem gut geschult sind und extrem gut aufpassen. Da ist die Wahrscheinlichkeit einer solchen Reaktion viel seltener als im normalen Leben, wenn die Patienten nicht so gut aufpassen, nicht so geschult sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wüstenberg. – Ich nehme an, Frau Abbenhaus, Sie dürfen jetzt die zurückliegende anderthalb Stunde aus Ihrer Sicht zusammenfassen, wenn Sie dies möchten, bitte dafür aber nicht anderthalb Stunden zu veranschlagen, weil wir schon eine halbe Stunde über der Zeit sind. – Sie haben das Wort.

Frau Abbenhaus (Aimmune Therapeutics): Herzlichen Dank. – Ich glaube, die lebhafteste Diskussion und die energischen Wortbeiträge aller Beteiligten sprechen eine deutliche Sprache für sich und erlauben mir, mein Schlusswort etwas kürzer zu fassen. Ganz kurz ein Hinweis: Als pharmazeutischer Unternehmer wollen und werden wir uns nicht an Spekulationen beteiligen, ob es eventuell schwerere oder weniger schwere Patienten waren, die die Therapie abgebrochen haben, sondern wir können uns nur auf die Daten verlassen, die uns vorliegen.

Wir waren heute als Aimmune hier bei Ihnen als Vertreter all der Patienten, die sich für diese Entwicklung einer standardisierten qualitätskontrollierten Therapie eingesetzt haben. Das war unsere Aufgabe heute. Ich bin sehr dankbar, dass wir nach dieser engen Zusammenarbeit mit Behörden, Wissenschaft und anderen Patientenvertretern heute hier das erste Therapieallergen überhaupt in einem AMNOG-Prozess repräsentieren konnten. In unseren Studien zeigt sich aus unserer Sicht ganz deutlich, dass Palforzia ein wirksames Medikament ist, das einen erheblichen Effekt in patientenrelevanten Endpunkten zeigt und hochsignifikante Ergebnisse für Symptomfreiheit und Symptomschwere bei handhabbaren

Nebenwirkungen vorweisen kann – und kurze Nebenwirkungen am Rande erwähnt. Damit ist es aus unserer Sicht ein Game Changer für Patienten mit Erdnussallergie. Wir hoffen, dass das entsprechend in der Bewertung Berücksichtigung findet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die uns doch sehr ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und selbstverständlich zu würdigen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ihnen, die Sie uns verlassen, einen schönen Resttag. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: In einer Minute geht's weiter. Bitte sofort einloggen, weil wir bei der Hämophilie jetzt schon über eine halbe Stunde in Verzug sind. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:26 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Erdnussprotein

Stand: Februar 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Erdnussprotein [orale Immuntherapie bei Erdnussallergie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht zutreffend.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nicht zutreffend.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Erdnussprotein (<i>Arachis hypogaea</i>) PALFORZIA®	
Es sind keine Arzneimittel zugelassen.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Leitlinien

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Erdnussprotein

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Januar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AAI	Adrenaline autoinjector
AIT	Allergen immunotherapy
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
FA	Food allergy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IgE	Immunoglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIT	Oral immunotherapy
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
slgE	specific IgE
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPT	Skin prick test
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der Erdnussallergie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Erdnussallergie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.12.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 150 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Chu DK et al., 2019 [1].

Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety.

Fragestellung

The principal aim of this study was to systematically review and meta-analyse the health benefits and harms of oral immunotherapy compared with allergen avoidance or placebo (no oral immunotherapy) for the treatment of peanut allergy.

Methodik

Population:

- Patients with peanut allergy

Intervention:

- Oral immunotherapy

Komparator:

- Placebo or allergen avoidance

Endpunkte:

- Siehe Ergebnisse

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Register of Trials, Latin American & Caribbean Health Sciences Literature, China National Knowledge Infrastructure, WHO's Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), US Food and Drug Administration (FDA), and European Medicines Agency databases from inception to Dec 6, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- We used the Cochrane risk of bias tool for randomized trial with modified responses as "Definitely yes", "Probably yes", "Probably no", or "Definitely no", to examine risk of bias per outcome.
- We evaluated the certainty (quality) of evidence using the GRADE approach.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12

Charakteristika der Population:

	Country	Setting		Intervention and comparator assignments						Restrictions		Participants		
		Entry OFC	Median follow-up, years	OIT group	Proprietary	No OIT group	Starting dose (mg)	Target dose (mg)	Time to achieve maintenance (weeks), median	Strictly avoid peanut?	Other restrictions	Sample size, n	Median age, years	Women, n (%)
Varshney et al (2011) ²³	USA	No	1-00	OIT	No	Placebo	0-1	4000	50	Yes	No dose if fever, infection, or otherwise feeling ill; dose on full stomach	28	5-75	10 (36%)
STOP II (2014) ²⁴	UK	Yes	0-50	OIT	Yes	Avoidance	2	800	26	No mention	Dose with food; no exercise for 2 h after dose	99	12-4	29 (29%)
PPOIT (2015) ^{25,26}	Australia	No	5-80	OIT and probiotic	Yes	Placebo	0-1	2000	36	Yes	-	62	5-95	25 (40%)
Narisety et al (2015) ²⁸	USA	Yes	1-33	OIT	No	Sublingual immunotherapy	0-1	2000	16	Yes	No exercise for 2 h after dose; call for individualised instructions during fever, and either full dose or skip dose	21	11-1	10 (48%)
ARC001 (2017) ²⁹	USA	Yes	0-42	OIT	Yes	Placebo	0-5	300	22	Yes	No exercising, or taking hot showers or baths within 4 h; dose reduction during menstrual period	55	7-5	19 (35%)
PMIT (NCT00597675; 2017)	USA	No	1-00	OIT	No	Placebo	2	4000	--	No mention	--	10	5-4	3 (30%)
PnOIT3 (NCT00815035; 2017)	USA	No	0-85	OIT	No	Placebo	--	4000	--	No mention	--	16	5	10 (63%)
PNOIT (NCT01324401; 2018)	USA	No	1-08	OIT	No	Avoidance	--	4000	44	No mention	--	30	9	12 (40%)
Blumchen et al (2018) ³⁰	Germany	Yes	1-33	OIT	No	Placebo	0-5	125-250	56	Yes	No exercise activity for 2 h	62	6-8	24 (39%)
PALISADE (2018) ^{29,33,34}	North America and Europe	Yes	1-00	OIT	Yes	Placebo	0-5	300	26	Yes	No exercise, or showering or bathing within 3 h; dose reduction during menstrual period; no dose within 2 h of bedtime; no dose without food; must dose daily	551	11-3	236 (43%)
PITA (2018) ³⁵	France	Yes	0-46	OIT	No	Placebo	2	400	24	Yes	No sports for 2 h after dose nor any condition of stress likely to be induced either by effort or sun exposure	30	14-75	8 (27%)
TAKE-AWAY (2018) ^{33,37}	Norway	Yes	1-07	OIT	No	Avoidance	1	5000	56	Yes	No exercise within 2 h after dose; monitor during menses; no dose if ongoing infections, asthma exacerbations, excessive tiredness, or vaccinations	77	9-5	33 (43%)

OFC=oral food challenge. OIT=oral immunotherapy.

Table 1: Characteristics of included oral immunotherapy studies

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias for all outcomes across the included trials was low.

Studienergebnisse:

	Sample size	Risk ratio* (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI) per 1000 individuals			Grades of evidence	Main findings†‡§
			No OIT	OIT	Risk difference		
Anaphylaxis	9 RCTs; 891 participants	3.12 (1.76-5.55)	71¶	222 (125-394)	151 (54-323)	High	Peanut OIT results in large increase in anaphylaxis; NNT _h 7 (3-19); IRR 2.72 (1.57-4.72)
Epinephrine use‡	9 RCTs; 984 participants	2.21 (1.27-3.83)	37	82 (47 to 142)	45 (10-105)	High	Peanut OIT results in large increase in epinephrine use; NNT _h 22 (10-100); IRR 2.87 (1.70-4.85)
Serious adverse events	12 RCTs; 1041 participants	1.92 (1.00-3.66)	62	119 (62-227)	57 (0-165)	Moderate**	Peanut OIT probably increases serious adverse events (death, life threatening, disability, or requiring urgent medical intervention or hospitalisation to prevent these events); NNT _h 18 (6-5376)
Vomiting, representative of gastrointestinal reactions††	6 RCTs; 755 participants	1.79 (1.35-2.38)	186	334 (252-444)	147 (65 to 257 more)	High	Peanut OIT results in large increase in vomiting frequency; NNT _h 6 (4-14); IRR 2.11 (1.54-2.89)
Angioedema, representative of mucocutaneous reactions‡‡	5 RCTs; 694 participants	2.25 (1.13-4.47)	39	88 (44-174)	49 (5 to 135 more)	High§§	Peanut OIT increases angioedema; NNT _h 20 (7-200); IRR 2.51 (1.79-3.51)
Nasal congestion or blockage, representative of respiratory reactions§§	6 RCTs; 724 participants	1.36 (1.02-1.81)	178	241 (181-321)	64 (4 to 144 more)	Moderate¶¶	Peanut OIT probably increases nasal congestion or blockage (rhinitis); NNT _h 16 (7-250); IRR 1.48 (1.04-2.10)
Surrogate for exposure to peanut outside of clinic without a reaction: passing a supervised food challenge in-clinic	9 RCTs; 917 participants	12.42 (6.82-22.61)	32	397 (218-723)	365 (186 to 691 more)	High	Peanut OIT results in large increase in completing a supervised oral food challenge without an allergic reaction, but this does not translate into less reactions outside of clinic; for every gram increase in total cumulative challenge dose, the chance of passing decreases by 26%; NNT 3 (1-5)

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). IRR=incidence rate ratio. MID=minimally important difference. NNT=number needed to treat. NNT_h=number needed to treat to harm. OIT=oral immunotherapy. RCT=randomised controlled trial. *Similar findings for all outcomes were found when accounting for if patients could have more than one event using IRR analysis. †Three events of eosinophilic esophagitis occurred across five trials, all in the oral immunotherapy group, precluding an accurate estimate of the relative and absolute effect between groups on the risk of eosinophilic esophagitis. ‡Likelihood of improving quality of life by the MID by parent report (risk ratio [RR] to achieve MID 1.14 [0.66-1.99], risk difference [RD] 0.01 [-0.16 to 0.17]), self-report (RR to achieve MID 1.20 [0.80-1.81]; RD 0.09 [-0.10 to 0.27]), or combined (RR 1.21 [0.87-1.69], RD 0.03 [-0.12 to 0.18]); weighted mean quality of life scores between oral immunotherapy and no oral immunotherapy groups by either parent report (weighted mean difference in change from baseline -0.23 [-0.62 to 0.16]) or child self-report (standardised mean difference in change from baseline 0.23 [-0.15 to 0.61]). §Similar findings were obtained when analysed by incidence rate. ¶Vander and colleagues³⁴ leak observational study estimates, which are similar to those of Cherkouai and colleagues.³⁵ ||Similar findings for reactions severe enough to cause study discontinuation. **Rated down for imprecision because of wide CIs. ††Similar findings for abdominal pain, mouth itching, and any allergic or adverse reaction. ‡‡Similar findings for urticaria. §§We did not rate down for imprecision despite the lower limit of the risk difference approaching no effect because of the large number of events and sufficient information size in trial sequential analysis. ¶¶Similar findings for asthma attack or wheeze. ||||A substantial proportion of trials and their contributing information were either unblinded or terminated early for benefit specifically with this oral food challenge outcome; although the true effect estimate might be smaller than the presented estimate, sensitivity analyses that adjusted for risk of bias and early termination yielded similar results to the main analysis; we did not rate down the evidence given the very strong association.

Table 2: Summary of findings in studies comparing oral immunotherapy with no oral immunotherapy (avoidance or placebo) for peanut allergy

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis, representing the most comprehensive and rigorous to date, to our knowledge, provides high and moderate certainty evidence that current approaches to oral immunotherapy effectively achieve a modest degree of desensitisation but, clinically, they promote net more allergic and anaphylactic reactions instead of preventing them as intended. These data support the need for improved food allergy treatment approaches with an enhanced safety profile and trials focused on patient-important outcomes. Considering the current view of peanut allergy oral immunotherapy as a model for other food allergies combined with the rising global prevalence of food allergy, these findings are significant and important to the ongoing development of food allergy therapeutics and improved patient outcomes.

Kommentare zum Review

Es liegt keine Zulassung für eine orale Immuntherapie im Anwendungsgebiet vor.

3.4 Leitlinien

Pajno GB et al., 2018 [3].

European Academy of Allergy & Clinical Immunology

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This Guideline has been prepared by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Task Force on Allergen Immunotherapy for IgE-mediated Food Allergy. It is part of the EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy. This Guideline aims to provide evidence-based recommendations for the use of AIT in patients with diagnosed IgE-mediated FA.

This Guideline aims to assist qualified clinicians in the optimal use of AIT in the management of patients with IgE-mediated FA, and highlight gaps for further research.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (siehe [2]);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, TRIP and CINAHL from inception to 31 March 2016

LoE / GoR

BOX 4 Assigning levels of evidence and recommendations (adapted from Oxford Centre for Evidence-based Medicine)²²

Levels of evidence

Level I: Systematic reviews, meta-analysis, randomized controlled trials

Level II: Two groups, non-randomized studies (e.g. cohort, case-control)

Level III: One group non-randomized (e.g. before and after, pretest, and post-test)

Level IV: Descriptive studies that include analysis of outcomes (single-subject design, case series)

Level V: Case reports and expert opinion that include narrative literature, reviews, and consensus statements

Grades of recommendation

Grade A: Consistent level I studies

Grade B: Consistent level II or III studies or extrapolations from level I studies

Grade C: Level IV studies or extrapolations from level II or III studies

Grade D: Level V evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies at any level

Strength of recommendations

Strong: Evidence from studies at low risk of bias

Moderate: Evidence from studies at moderate risk of bias

Weak: Evidence from studies at high risk of bias

Recommendations are phrased according to the strength of recommendation: strong, "is recommended"; moderate, "can be recommended"; weak, "may be recommended in specific circumstances"; negative, "cannot be recommended."

Approach adapted from Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence and Grades of Recommendations.²² The adaptation involved providing an assessment of the risk of bias, based on the Cochrane risk of bias tool, of the underpinning evidence and highlighting other potentially relevant contextual information.

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegt keine Zulassung für eine orale Immuntherapie im Anwendungsgebiet vor.

Empfehlungen

BOX 9C Recommendations on efficacy of OIT in children with persistent peanut allergy

Recommendations ^a	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
OIT is recommended as a treatment option to increase the threshold of reaction while on treatment in children with peanut allergy from around 4-5 years of age	I	A	Strong recommendation based on consistent evidence from SR and meta-analysis ¹⁸ with low risk of bias RCTs ⁴⁵⁻⁴⁷	Risk of adverse reactions to be considered. Age recommendation is based on expert opinion	Numatov et al ¹⁸ ; Narisety et al ⁴⁵ ; Tang et al ⁴⁶ ; Varshney et al ⁴⁷
A recommendation cannot currently be made for OIT as a treatment option to achieve post-discontinuation effectiveness in children with peanut allergy	I	B	Strong recommendation based on two RCTs at low risk of bias ^{23,45}	Inconsistent study results. Further studies needed	Vickery et al ²³ ; Narisety et al ⁴⁵

^aOIT for food allergy should only be undertaken in highly specialized clinical centers with expertise and facilities to safely deliver this therapy.

BOX 10 Recommendations on efficacy of OIT in adults with persistent food allergy

Food	Recommendations	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
Peanut	No recommendation can be made about OIT as a treatment option in adults with peanut allergy	II	B	Weak as only one CCT including mixed populations. ⁵¹ No recommendation due to lack of evidence.		Syed et al ⁵¹

BOX 11 Recommendations on safety of FA-AIT

Recommendations	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
It is recommended to carefully monitor patients for local and systemic allergic reactions in FA-AIT particularly during the up-dosing phase of FA-OIT	I	A	Strong recommendation based on SR and meta-analysis ¹⁸ including RCTs at low risk of bias ^{9,42}		Numatov et al ¹⁸ ; Pajno et al ⁹ ; Caminiti et al ⁴²
It is recommended to monitor patients for symptoms of new-onset eosinophilic esophagitis which may appear in the course of FA-OIT	I	B	Moderate recommendation based on SR ³³ including one RCT and case reports		Lucendo et al ³³
A careful evaluation and explanation to the patient and his/her caregiver(s) of the risk of reactions during FA-AIT is recommended before starting AIT	V	D	Moderate recommendation based on the risks identified by experts in RCTs at low ⁷ and unclear risk of bias ⁴⁰		Longo et al ⁷ ; Skripak et al ⁴⁴
A careful evaluation of levels of sIgE, SPT, and concomitant asthma control is recommended before starting FA-AIT as high levels of sIgE and skin reactivity, and asthma have been found as risk factors for adverse events.	IV	C	Weak as based on expert review of consistent observational data ⁵⁷⁻⁶¹	Individual predictors of severe reactions still need to be identified	Vazquez-Ortiz et al ⁵⁷ ; Vazquez-Ortiz et al ⁵⁸ ; Martínez-Botas et al ⁵⁹ ; Varshney et al ⁶⁰ ; Narisety et al ⁶¹

Referenzen aus Leitlinien

7. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-347.
9. Pajno G, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:376-381.
18. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72:1133-1147.
23. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:173-181.
33. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:624-629.
42. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double blind placebo controlled study, with postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol. In practice* 2015;70:99.
44. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1154-1160.
45. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1275-1282.
46. Tang MLK, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:737-744.
47. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:654-660.
51. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:500-510.

Stiefel G et al., 2017 [4].

British Society for Allergy & Clinical Immunology

BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline informs the management of peanut and tree nut allergy. Adherence to this guideline does not constitute an automatic defence for negligence and conversely non-adherence is not indicative of negligence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar; Beteiligung von Patientinnen und Patienten nicht beschrieben
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche beschrieben; systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse nicht beschrieben; externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE and EMBASE from 2011 to 2014; additional references were hand-searched and provided by committee members, experts and reviewers from 2014 to 2017. Where evidence was lacking, a consensus was reached amongst experts on the committee.

LoE:

Level of evidence	Definition
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

GoR:

Grade of recommendation	Type of Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population,
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
E (is not contained in SIGN)	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu relevanten Behandlungsoptionen wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

The term 'nut allergy' refers to both peanut and tree nut allergy, unless otherwise specified

- Patients should be provided with a comprehensive management plan including avoidance advice, patient-specific emergency medication and an emergency treatment plan, and training in administration of emergency medication. Regular retraining is required. (B)
- As part of the comprehensive management plans for children, all staff within the school and early years setting require appropriate training in managing an allergic reaction. (D)
- Nut allergy can lead to significant psychological burden as well as social and dietary restrictions that may affect quality of life. (C)
- Peanut oral immunotherapy can induce desensitization in peanut-allergic children. (A)

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Management

A comprehensive management plan is essential and should include advice on avoidance of nuts, individual nut recognition, treatment of allergic reactions and provision of, and training in the use of emergency medications including adrenaline self-injectors. Detection and management of allergic comorbidities, particularly active management of asthma, are especially important, because of the association between poor asthma control and severe allergic reactions.

Additionally, in nut-allergic children the management plan needs to be delivered to the wider family (e.g. grandparents if appropriate, nursery, preschool and school). It is also essential to include and establish links with healthcare professionals who provide education of staff in schools and early years settings. Reactions to accidental exposures are frequent, but with good management, further reactions can be reduced in both frequency and severity.

Dietary management

All patients and their families/carers require clear information on nut avoidance. Dietitians can play a key role in educating patients and families on how to avoid nuts and how to give advice on an individual basis. This should also be supported by the relevant written information.

Medical management

Provision of emergency medication

Oral antihistamines. All patients should be supplied with oral antihistamines. Long-acting antihistamines with rapid onset of action, e.g. cetirizine are preferred. These should be used at the onset of any mild/moderate reaction, not requiring adrenaline.

AAI provision and training. The decision to provide an AAI should follow a risk assessment. The allergist should lead on advice and should consider and discuss views of the family/patient. Clear indications to provide injectable adrenaline include any previous episodes of anaphylaxis to a nut. Published BSACI guidelines advise on the provision of AAI [128]. Patients with PFS normally do not require an AAI, unless there have been severe reactions or another indication for an AAI is present. UK data suggest that children who are not at risk are being prescribed AAI [129]. All at-risk patients will require adrenaline to treat an episode of anaphylaxis. However, most patients will only need one injection of adrenaline [128, 130]. The decision to recommend one or more AAIs must be individualized with each patient and also requires a thorough risk assessment [128]. The provision of AAI training does significantly improve the ability to use an AAI effectively but over time, this ability diminishes [131–133]. In addition, specific training is required prior to switching between brands of any AAI device [134]. Even though AAI provision has greatly increased over recent years [129], patients often do not carry prescribed AAIs with them, when outside the home environment [5, 50, 135]; encouraging patients to carry AAI at all times is an essential part of training. The provision of written emergency action plans is essential [130, 136–138].

Immunotherapy

Clinical trials of peanut oral immunotherapy (OIT) have shown promising results [149–152]. Various routes of allergen administration are being explored, including the oral (OIT), sublingual (SLIT) and epicutaneous (EPIT) route. Although SLIT and EPIT appear to have a favourable safety profile, SLIT appears ineffective, and the effect of desensitization with EPIT is unknown [153]. Further evaluation of the use of immune modulators (anti-IgE and probiotics) in peanut OIT is required [150, 154].

The acquisition of long-term tolerance (where participants are able to consume peanut ad lib, without any need for ongoing therapy) vs. sustained unresponsiveness (ability to tolerate substantial gaps in nut ingestion) vs. transient desensitization

(an increase of the threshold of reactivity to peanut, which requires regular consumption in order to be maintained), following the administration of peanut immunotherapy, is under investigation [155].

Referenzen aus Leitlinien

- 5 Simons FE, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:301-6.
- 50 Noimark L, Wales J, Du TG et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:284-92.
- 128 Ewan P, Brathwaite N, Leech S et al. BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector. *Clin Exp Allergy* 2016; 46:1258-80.
- 129 Diwakar L, Cummins C, Ryan R, Marshall T, Roberts T. Prescription rates of adrenaline auto-injectors for children in UK general practice: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2017; 67:e300-5.
- 130 Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69:1026-45.
- 131 Brown J, Tuthill D, Alfaham M, Spear E. A randomized maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:173-7.
- 132 Arkwright PD, Farragher AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:227-9.
- 133 Robinson MN, Dharmage SC, Tang ML. Comparison of adrenaline autoinjector devices: ease of use and ability to recall use. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:462-7.
- 134 Umasunthar T, Procktor A, Hodes M et al. Patients' ability to treat anaphylaxis using adrenaline autoinjectors: a randomized controlled trial. *Allergy* 2015; 70:855-63.
- 135 Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1440-5.
- 136 RCPCH. Food Allergy Care Pathway. RCPCH; 2006. <http://www.rcpch.ac.uk/allergy/foodallergy>
- 137 Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:507-11.
- 138 Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:353-61, 361.
- 149 Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1273-81.
- 150 Blumchen K, Beder A, Beschoner J et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:390-8.
- 151 Jones SM, Pons L, Roberts JL et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:292-300, 300.
- 152 Anagnostou K, Clark A. Peanut immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:30.
- 153 Kim EH, Bird JA, Kulis M et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:640-6.
- 154 Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:737-44.
- 155 Blumchen K, Ulbricht H, Staden U et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:83-91.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2019) am 29.11.2019

#	Suchfrage
1	[mh "peanut hypersensitivity"]
2	[mh arachis/AE]
3	#1 OR #2
4	peanut*:ti,ab,kw
5	arachis hypogaea:ti,ab,kw
6	a hypogaea:ti,ab,kw
7	(ara NEXT h):ti,ab,kw
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	allerg*:ti,ab,kw
10	hypersensivit*:ti,ab,kw
11	reaction*:ti,ab,kw
12	hyperallerg*:ti,ab,kw
13	acute sensitiv*:ti,ab,kw
14	anaphyla*:ti,ab,kw
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#8 AND #15
17	#3 OR #16
18	#17 with Cochrane Library publication date from Nov 2014 to Nov 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.11.2019

#	Suchfrage
1	peanut hypersensitivity[mh]
2	arachis/AE[mh]
3	#1 OR #2
4	peanut*[tiab]
5	arachis hypogaea[tiab]
6	a hypogaea[tiab]
7	ara h*[tiab]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	allerg*[tiab]
10	hypersensivit*[tiab]
11	reaction*[tiab]
12	hyperallerg*[tiab]
13	acute sensitiv*[tiab]
14	anaphyla*[tiab]
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#8 AND #15



17	#3 OR #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[ti] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
19	(#19) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#20) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#21) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.11.2019

#	Suchfrage
1	food hypersensitivity[mh]
2	fabaceae/AE[mh]
3	#1 OR #2
4	peanut*[tiab]
5	arachis hypogaea[tiab]
6	a hypogaea[tiab]
7	ara h*[tiab]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	allerg*[tiab]
10	hypersensivit*[tiab]

11	reaction*[tiab]
12	hyperallerg*[tiab]
13	acute sensitiv*[tiab]
14	anaphyla*[tiab]
15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#8 AND #15
17	#3 OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
19	(#18) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])
21	(#20) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
22	(#21) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Waserman S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019;393(10187):2222-2232.
2. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72(8):1133-1147.
3. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73(4):799-815.
4. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, Brathwaite N, Ewan P, Fox AT, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):719-739.